

EINFLUSS ATHEROSKLEROTISCHER GEFÄßWANDVERÄNDE-
RUNGEN AUF DIE HERZFREQUENZ- UND BLUTDRUCKVARI-
ABILITÄT

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tino Roth
geboren am 09.04.1982 in Hildburghausen

Gutachter

- 1. Professor Dr.-Ing. Andreas Voss FH Jena**
- 2. Privatdozent Dr.-Ing. Dirk Hoyer FSU Jena**
- 3. Privatdozent Dr. med. Uwe Leder FSU Jena**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.07.2008

Meinen Eltern und akademischen Lehrern in Dankbarkeit
gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle brachial index - Arm – Bein - Index (Druckquotient)
AI	augmentation index – Parameter für die vaskuläre Dehnbarkeit
BMI	Body Mass Index
BPV	blood pressure variability - Blutdruckvariabilität
BRS	baroreflex sensitivity - Baroreflexsensitivität
CAVI	cardio ankle vascular index - blutdruckkorrigierte PWV des VASERA
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Forbword	Parameter der symbolischen Dynamik
HF	high frequency – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,15 und 0,4Hz
HI+	Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF<45%)
HI-	Patienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF>45%)
HRV	heart rate variability – Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz – Einheit der Frequenz
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
KARD	Gruppe aller kardiologischen Patienten (n=53)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoproteins
LF	low frequency – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,04 und 0,15Hz
M	Median
mmol	Millimol
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
MW	Mittelwert
NN50	Anzahl der NN-Intervalle >50ms
NN-Intervall	zeitlicher Abstand zwischen zwei R Zacken eines normalen Herzschlages
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit > 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
PWV	pulse wave velocity – die Pulswellengeschwindigkeit

REF	Referenzgruppe
Renyi	Entropieparameter
rmssd	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen in ms
s	Sekunde
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle in ms
SDSD	Standardabweichung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle
STD	Standardabweichung
UT	upstroke time – Aufstrichzeit, Stenoseparameter
VLF	very low frequency – spektrale Leistungsdichte zwischen 0,003 und 0,04Hz

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	8
1 Einleitung	10
1.1 Einführung.....	10
1.2 Atherosklerose.....	12
1.2.1 Definition	12
1.2.2 Epidemiologie	13
1.2.3 Ätiologie.....	14
1.2.4 Pathogenese.....	18
1.3 Pulswellengeschwindigkeit	20
1.3.1 Definition und physiologische Grundlagen.....	20
1.3.2 Einflussfaktoren	21
1.3.3 Aussagekraft.....	22
1.4 Der Ankle Brachial Index (ABI).....	22
1.4.1 Definition und Aussagekraft	22
1.4.2 Epidemiologie	23
1.5 Die Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	24
1.5.1 Definition und physiologische Grundlagen.....	24
1.5.2 Bestimmung und Bedeutung der HRV Parameter	25
1.5.3 Einflussfaktoren	28
1.5.4 Aussagekraft und Anwendung der HRV.....	30
1.6 Die Blutdruckvariabilität.....	30
1.6.1 Definition und physiologische Grundlage.....	30
1.6.2 BPV Parameter	31
1.6.3 Einflussfaktoren	31
1.6.4 Aussagekraft und Anwendung der BPV	33
2 Fragestellung und Lösungsansatz.....	34
3 Patienten und Methodik	36
3.1 Vorbereitung der Studie	36
3.2 Validierung der Messtechnik	36
3.3 Patienten	36
3.3.1 Referenzgruppe (REF)	37
3.3.2 Kardiologische Patientengruppe (KARD)	37
3.4 Messmethodik	39
3.4.1 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit durch das VASERA-System.....	39
3.4.2 Bestimmung des ankle brachial index (ABI) durch das VASERA-System.....	41
3.4.3 Weitere Parameter zur Charakterisierung des peripheren Gefäßstatus	42
3.4.4 Aufzeichnung des kontinuierlichen Blutdrucks mittels Portapres	42
3.4.5 EKG-Ableitung	43
3.5 Messaufbau und –durchführung.....	43
3.6 Datenaufbereitung	45
3.6.1 EKG-Daten-Extraktion.....	45
3.6.2 Blutdruck-Daten-Extraktion.....	47

3.7	Statistische Analyse.....	48
3.7.1	Deskriptive statistische Analyse.....	49
3.7.2	Statistische Signifikanz-Tests	49
3.7.3	Gruppeneinteilung.....	50
3.7.3.1	Einteilung der Gruppe REF zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit.....	50
3.7.3.2	Einteilung der kardiologischen Patientengruppe (KARD).....	50
3.7.4	Durchgeführte Tests:.....	52
3.7.4.1	Reproduzierbarkeit	52
3.7.4.2	Vergleich REF mit KARD	52
3.7.4.3	Vergleich der kardiologischen Subgruppen	52
4	Ergebnisse	53
4.1	Reproduzierbarkeit	53
4.2	Vergleich der gesunden Referenzgruppe mit den kardiologischen Patienten.....	54
4.3	Einfluss einer pAVK auf die HRV und BPV	55
4.4	Einfluss der KHK auf HRV und BPV	58
4.5	Vergleich von KARD mit hoher und niedriger PWV unter Beachtung der EF.....	60
4.6	Vergleich von KARD mit hohem und niedrigem L-PWV unter Beachtung der EF.....	63
4.7	Vergleich von Patienten mit und ohne pAVK	67
5	Diskussion	73
5.1	Patientenkollektiv	73
5.2	Methodendiskussion.....	74
5.3	Ergebnisdiskussion.....	76
5.3.1	Einfluss der Gefäßsteifigkeit auf die autonome Regulation quantifiziert durch die Pulswellengeschwindigkeit	76
5.3.2	Einfluss der pAVK auf die autonome Regulation.....	77
5.3.3	Einfluss der KHK auf die autonome Regulation.....	78
5.3.4	Bewertung des VASERA - Messsystems für den klinischen Einsatz	79
5.3.5	Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik	79
5.4	Schlussfolgerungen	80
5.5	Ergebniszusammenfassung.....	81
6	Abbildungsverzeichnis.....	82
7	Tabellenverzeichnis.....	83
8	Literaturverzeichnis.....	84
9	Anhang	93
9.1	Ethikbescheid	93
9.2	Patientenaufklärung.....	94
9.3	Parameterbeschreibung der HRV	95
9.4	Signifikanztabellen.....	97
9.5	verwendete Analyseprogramme.....	112
10	Lebenslauf	113
11	Ehrenwörtliche Erklärung	115

Zusammenfassung

Die Risikostratifizierung kardiologischer Patienten einen plötzlichen Herztod zu erleiden, ist nach wie vor schwierig. Neben den MADIT II Kriterien, in denen Ejektionsfraktion und den COMPANION Kriterien, in denen zusätzlich die Breite des QRS – Komplexes sowie die NYHA Stadien einbezogen werden [Jung et al. 2006, Moss et al. 2002], stellt die Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität eine weitere viel versprechende Möglichkeit dar, Patienten mit besonders hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod zu identifizieren [European Heart Rhythm Association 2006, Moss et al. 2002, La Rovere et al. 1998] und durch prophylaktische Maßnahmen, wie etwa der Implantation eines ICDs, deren Sterblichkeit zu reduzieren. Bevor diese Methode jedoch breite Anwendung finden kann, ist es nötig, sämtliche weiteren Einflussfaktoren, die das Ergebnis verfälschen könnten, zu identifizieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand deshalb darin, den Einfluss von atherosklerotischen Gefäßveränderungen auf die autonome Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck zu untersuchen, da theoretisch eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit, einerseits über die Beeinflussung der Barorezeptorsensibilität und andererseits über eine Störung der Vasomotorik, ebenfalls zu einer Veränderung von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität führen könnte.

Für diese Untersuchung wurde bei 25 gesunden Probanden (Referenzgruppe) und 53 männlichen Patienten der kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums Jena eine Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität sowie des Gefäßstatus durchgeführt. Letzterer wurde durch folgende drei Parameter repräsentiert:

- die Pulswellengeschwindigkeit - als direktes Maß der Gefäßsteifigkeit
- der ABI – als Diagnosekriterium für pAVK, einer Markererkrankung der Atherosklerose
- der KHK-Status – als eine Auswirkung atherosklerotischer Veränderungen

Für die gesamte Patientengruppe und die gebildeten Subgruppen (Herzinsuffizienz, keine Herzinsuffizienz, gesunde Probanden) ließ sich kein signifikanter Einfluss der aortalen Gefäßsteifigkeit auf die autonome Regulation nachweisen.

Patienten mit nachgewiesener pAVK ($ABI < 0,9$) sowie erhöhten Pulswellengeschwindigkeiten der Beingefäße zeigten eine signifikant erhöhte Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität. Eine hypothetische Ursache hierfür stellt die durch die Gefäßstenosen in den Beinen verursachte gestörte Vasomotorik und das hierdurch hervorgerufene verminderte Blutdruck-Regulationsvermögen dar, welches zu erhöhten Schwankungen des Blutdrucks führt und als er-

höhte Blutdruckvariabilität gemessen wurde. Kompensatorisch versucht der Organismus den Blutdruck durch erhöhte Modulation der Herzfrequenz zu stabilisieren, was als erhöhte Variabilität der Herzfrequenz messbar war.

Dieser verstärkte Kompensationsversuch äußerte sich ebenfalls in einer Veränderung der sympathovagalen Balance und einer Erhöhung des autonomen Grundtonus, welches ebenso unter Ruhebedingungen erfasst werden konnte.

Bei Patienten mit nachgewiesener KHK zeigte sich gegenüber jenen mit ausgeschlossener KHK ebenfalls signifikanten Unterschiede der diastolischen Blutdruckvariabilität bisher noch unbekannter Ursache im Sinne eines Anstieges.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei der Analyse der autonomen Regulation unbedingt eine mögliche Beeinflussung durch Veränderungen des Gefäßsystems berücksichtigt werden muss. Da diese bei pAVK Patienten besonders gravierend ist, muss dies zukünftig bei der Analyse zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes in dieser Patientengruppe als Störfaktor mit eingehen.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Eine große Herausforderung in der Kardiologie bei Patienten mit Myokardschäden unterschiedlichster Ätiologien stellt deren erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod dar. Die Ursache hierfür liegt im arrhythmogenen Potential des Myokardschadens, sodass hierdurch höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie Kammertachykardien oder Kammerflimmern, ausgelöst werden können. Deshalb ist es wichtig, die dahingehend gefährdeten Patienten zu identifizieren, unter regelmäßige kardiologische Überwachung zu stellen oder wenn nötig z.B. durch die prophylaktische Implantation von Defibrillatoren (ICDs) deren Mortalität zu reduzieren. Mehrere Studien belegen den signifikanten Erfolg dieser Maßnahme [Moss et al. 2002, Buxton et al. 1999, Moss et al. 1996, Siebels et al. 1994].

Die Indikation für die Implantation eines ICD zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder nach einer dokumentierten kompromittierenden ventrikulären Tachykardie ist durch klinische Studien belegt und gilt als Klasse - I - Indikation [Connolly et al. 2000].

Diese Gruppen haben ein sehr hohes Rezidivrisiko, sind jedoch sehr klein und machen deshalb nur einen sehr geringen Anteil an den am plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten aus, während der Großteil der Betroffenen ein sehr viel geringeres individuelles Risiko besitzt. Hierdurch ergibt sich das Problem, aus der relativ großen Zahl der geringergradig gefährdeten Patienten diejenigen zu ermitteln, die das höchste Risiko für einen plötzlichen Herztod besitzen, um diese prophylaktisch mit einem ICD zu versorgen.

In verschiedensten Studien konnte hierbei die stark eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens als wichtigster prädiktiver Faktor identifiziert werden. Zur Anwendung kamen diese Erkenntnisse in der MADIT II Studie, in der die Sterblichkeit von Postinfarktpatienten mit einer EF<30% nach ICD Implantation gegenüber Patienten mit Amiodarontherapie verglichen wurde. Hierbei zeigte sich eine deutliche relative Risikoreduktion für die Mortalität von 31%, wobei jedoch die absolute Mortalitätsreduktion im 20monatigen Follow-up lediglich 5,6% betrug. Die number needed to treat, also die Zahl der Implantationen die nötig war, um einem Patienten damit das Leben zu retten, lag somit bei 17 [Moss et al. 2002].

Die konsequente Anwendung der MADIT II Kriterien, die auf gut 5% aller Postinfarktpatienten zutreffen, führte bereits zu einer Verdopplung der Implantationsrate von ICDs und somit zu er-

heblichen Kostensteigerungen für das Gesundheitssystem, welche durch die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur ICD Implantation bei allen Arten der Herzinsuffizienz bei einer EF<35% im NYHA II und III Stadium noch weiter steigen werden [Jung et al. 2006]. Auch deshalb scheint es sinnvoll, dieses Risikokollektiv neben der Ermittlung der EF und des NYHA Stadiums einer weiteren Stratifizierung zu unterziehen, um somit jene Patienten besser zu identifizieren, die am meisten von einer ICD-Therapie profitieren würden. Hierfür bietet sich beispielsweise die Breite des QRS Komplexes an, durch dessen Einbeziehung in die MADIT II Kriterien (EF<30% + QRS Dauer >120ms) das relative Risiko der Gesamtmortalität mit -63% (vs. -31% bei alleiniger Anwendung der MADIT II Kriterien) mehr als halbiert werden konnte [Zareba et al. 2002].

Eine zusätzliche viel versprechende Möglichkeit der Risikostratifizierung von ventrikulären Tachykardien besteht in der Analyse der autonomen Regulation des Herzens mittels Erfassung der Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, kurz: HRV) [European Heart Rhythm Association 2006, Moss et al. 2002, Schmidt 2000, La Rovere et al. 1998, Copie et al. 1996, Bigger et al. 1992] und der Blutdruckvariabilität (blood pressure variability, kurz BPV) [LaRovere et al. 1998, Mortara et al. 1997], welche in zahlreichen Studien, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem Auftreten von EKG-Spätpotentialen, z.B. bei dilatativer Kardiomyopathie oder nach Myokardinfarkt, nachgewiesen werden konnte. HRV und BPV sind hierbei als Ausdruck der kardialen Steuerung durch das autonome Nervensystem zu verstehen, bei der der Sympathikus eine steigernde Wirkung (positive Ino-, Dromo- und Chronotropie) und der Parasympathikus einen eher hemmenden Einfluss zeigen. Aus dem Zusammenspiel beider ergibt sich die aktuelle Herzfrequenz, wobei der vagale Einfluss unter Ruhebedingungen zu überwiegen scheint, denn denervierte Herzen zeigten in verschiedenen Versuchen eine Schlagfrequenz zwischen 100 und 120 [Esperer 1994, Dickhuth et al. 1991, Jose et al. 1970].

Die Steuerung der autonomen kardialen Regulation unterliegt dem Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata, die ihre Afferenzen von Pressor- und Chemorezeptoren erhält, welche vor allem in den großen Gefäßen des Körpers lokalisiert sind, wie etwa dem Herzvorhof, Aortenbogen oder Glomus und Sinus caroticus. Über den hieraus gebildeten Reflexbogen (Baroreflex) ist es dem Körper möglich, durch dynamische Variation der Herzleistung und des Gefäßtonus auf Schwankung des Blutdruckes, des pH - Wertes oder des Sauerstoffpartialdruckes adäquat zu reagieren [Hick et al. 2002]. Das Ausmaß dieser Anpassungsfähigkeit des Kreislaufsystems wird bei der Analyse der HRV durch die Auswertung der Variabilität der Intervalllängen zwischen den Herzaktionen erfasst. Beim Gesunden ist dabei die Schlag-zu-Schlag-Folge relativ stark variabel – d.h. auch bei kleinen Veränderungen, z.B. des Blutdruckes, zeigt die Herzfrequenz eine schnelle und

starke Reaktion, während z.B. bei Patienten mit Kardiomyopathien aufgrund der Verschiebung der sympathovagalen Balance es zu einer eher starren Abfolge der Schläge und zu höheren Blutdruckschwankungen kommt. Dieses Verhalten stellt die Diagnosegrundlage der HRV und BPV Analyse dar.

In bisherigen Untersuchungen wurden die HRV und BPV als Maß des autonomen Tonus verwendet, ohne jedoch hierbei eine eventuelle Beeinflussung der Messfühlersensibilität zu berücksichtigen, die durch ihre Lage in den Gefäßwänden von deren Compliance abhängig sein könnte. Es ist vorstellbar, dass, falls ein solcher Einfluss existiert, atherosklerotisch verursachte Veränderungen der autonomen Regulation bisher unbemerkt mitgemessen und die daraus resultierenden Ergebnisse falsch gedeutet wurden.

Da bei den meisten kardiologischen Patienten die Gefäßcompliance durch die mit dem Alter ansteigenden atherosklerotischen Umbauvorgänge in Intima und Media eingeschränkt ist, ist es das Ziel dieser Arbeit, den tatsächlichen Einfluss der Gefäßwandhärte auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität zu untersuchen. Des Weiteren soll analysiert werden, ob die Abnahme der Gefäßcompliance über eine Veränderung der schon erwähnten Baroreflexsensitivität und der möglicherweise verminderten Tonusanpassung der peripheren Gefäße (peripherer Widerstand) zu einem Anstieg der Blutdruckvariabilität führt. Die Ergebnisse könnten dann dazu beitragen, die Sensitivität dieser Methoden weiter zu erhöhen, indem erkannte Fehlerquellen ausgeschlossen bzw. mit eingerechnet würden.

1.2 Atherosklerose

1.2.1 Definition

Da es sich bei der Arteriosklerose um keine einheitliche Erkrankung handelt, ist es schwer eine generell akzeptierte Definition zu finden. Des Weiteren wird mittlerweile der von Marchand geprägte Begriff der Atherosklerose bevorzugt verwendet, obwohl dieser den Nachteil hat, dass das Atherom und die Induration in den frühen Stadien fehlen. Der Begriff der Arteriosklerose wäre deshalb gerechtfertigter – beide Begriffe können aber im Deutschen synonym verwendet werden [Just et al. 1994].

Die WHO definierte 1957 die Atherosklerose als:

„variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ .

Die stattfindenden Veränderungen gehen dabei stets mit einer Verdickung und Verhärtung der Gefäßwand einher [WHO 1958, Bühling et al. 2000]. Eine funktionelle Abgrenzung der natürlichen Gefäßalterung mit ihrem fortschreitenden Elastizitätsverlust gegenüber der krankheitserzeugenden Arteriosklerose ist im Einzelfall nicht ganz einfach [Hornborstel et al. 1992]. Bei der normalen Alterung kommt es zu einer eher langsameren, kontinuierlicheren symmetrischen Zunahme der Intimadicke durch diffuse Anreicherung von glatter Muskulatur, Bindegewebe und Lipiden. Dagegen sind fokal aufgeworfene fibröse Plaques eher ein Charakteristikum der Arteriosklerose [Isselbacher et al. 1995].

1.2.2 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen die Todesursachenstatistiken der westlichen Welt an (siehe Tabelle 1). Atherosklerose ist hierbei der wichtigste prädisponierende Faktor [Ross 1993]. Für annähernd jeden zweiten Bundesbürger ist eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung die letztendliche Todesursache:

Tab. 1.2.2: Todesursachenstatistik 2005 [Statistisches Bundesamt 2005]

Todesursache	Anzahl	Anteil in %
<i>Kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt, davon:</i>	367.361	44
Ø <i>chronisch ischämische Herzkrankheit:</i>	[80.998]	[9,8]
Ø <i>akuter Myokardinfarkt:</i>	[61.056]	[7,4]
Ø <i>Herzinsuffizienz:</i>	[47.939]	[5,8]
Ø <i>Schlaganfall:</i>	[30.092]	[3,6]
<i>Maligne Neoplasien:</i>	211.396	25
<i>Erkrankungen des Atemsystems:</i>	57.742	7
<i>Erkrankungen des Verdauungssystems:</i>	42.787	5
<i>Alle Todesursachen:</i>	830.227	100

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes litten 1999 in Deutschland ca. 10 Millionen Menschen an einer nachgewiesenen atherosklerotischen Gefäßveränderung, von denen jedoch nur ca. ein Drittel auch tatsächlich hierauf zurückzuführende Symptome zeigte [Statistisches Bundesamt 2002].

1.2.3 Ätiologie

In einer großen Anzahl von Studien konnten in den letzten Jahrzehnten neben genetischen Einflüssen eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert werden, die die atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems fördern. Hierbei fand man Faktoren, die in hohem Maße mit den Gefäßschädigungen korrelierten (Klasse I = major risk factors) und solche, die dies in geringerem Grade taten (Klasse II), sowie unbeeinflussbare Faktoren wie Geschlecht, Lebensalter und genetische Determinanten [Herold 2004].

Klasse-I-Faktoren:

- Ø Tabakrauchen: Ein spezielles atherogenes Agens existiert nicht, vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass das Zusammenwirken mehrerer der insgesamt 4000 im Rauch enthaltenen Substanzen wie Nitrosamine, Phenole und Nikotin die atherosklerotischen Gefäßveränderungen direkt fördern, indem sie eine Schädigung des Gefäßendothels bewirken, welche als erster Schritt für den Beginn der Atherogenese gesehen wird [Cooke et al. 2004]. Auch der Einfluss auf den Plasmaspiegel der Lipoproteine, die Makrophagenaktivität, die Hämodynamik und die Thrombozytenfunktion konnte bereits nachgewiesen werden [Munerto et al. 1988, Hawkins et al. 1972]. – Insgesamt erhöht das Rauchen im Durchschnitt das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor drei bei Männern und sechs bei Frauen [Bolego et al. 2002].

- Ø Hypercholesterinämie: 90% der Männer und 86% der Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren überschreiten den empfohlenen Grenzwert des Gesamtcholesterins von 200mg/dl [Thefeld 2000]. Hierbei ist jedoch die Höhe des Gesamtcholesterins weniger von Interesse, sondern vielmehr das Verhältnis zwischen HDL, dessen vergleichsweise geringe Erhöhung um 5 mg/dl sogar zu einer Reduktion des Kardiovaskulären Risikos um 10-15% führt [Windler 2001], und dem LDL, das die Atheroskleroseentwicklung fördert (ein LDL Anstieg um 10% erhöht das KHK Risiko um 20%) [Wood et al. 1998], indem es ebenfalls zu einer Endotheldysfunktion mit vermehrter subendothelialer Migration von Monozyten führt, die sich über Makrophagen durch Aufnahme von oxidiertem LDL in Schaumzellen umwandeln. Diese wiederum fördern über die Sekretion von Zytokinen

und Wachstumsfaktoren die Proliferation des kollagenen Bindegewebes und der glatten Muskulatur und führen somit zu einem Absinken der Gefäßcompliance [Pfohl et al. 1998, Kannel et al. 1985]. Das geschädigte Endothel modifiziert des Weiteren das LDL zu oxidiertem LDL, welches selbst antivasodilatatorische, proinflammatorische und prothrombotische Wirkung besitzt [Just et al. 1994, Fuster 1992].

Auch das Lipoprotein Lp(a) wurde als unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose im Rahmen der GRIPS-Studie identifiziert. Es scheint v.a. antifibrinolytisch zu wirken [Cremer et al. 1997].

Ø Arterielle Hypertonie: Als Hypertonie gilt nach dem JNC 7 Report von 1997 eine längerfristige Erhöhung des Blutdrucks auf Werte von über 140mmHg systolisch bzw. über 90mmHg diastolisch [Herold 2004]. Diesen Grenzwert überschreiten 64% der Männer und 55% der Frauen über 50 Jahren [Thefeld 2000]. Die erhöhten Druckbelastungen und Druckamplituden steigern den mechanischen „Stress“ des Endothels, speziell in Abschnitten mit Strömungsunregelmäßigkeiten, wie z.B. an Gefäßabgängen [Glagov et al. 1988] und führt damit zur endothelialen Dysfunktion mit all ihren Folgen. Des Weiteren ist die Hypertonie oft mit einem erhöhten Plasmaspiegel an Angiotensin II verbunden, das einerseits selbst die Proliferation von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand fördert und andererseits über eine NADH/NADPH-Oxidase-Aktivitätssteigerung eine vermehrte NO Inaktivierung durch verstärkte Synthese von Superoxid-Anionen zur Folge hat [Pilz 2003].

Ø Diabetes mellitus: Der v.a. im höheren Alter bzw. im Rahmen des metabolischen Syndroms auftretende Diabetes mellitus Typ 2 geht durch die Insulinresistenz mit einem Hyperinsulinismus einher, der zu einer Erhöhung des Sympathikotonus, der renalen Rückresorption von Natrium und der gesteigerten Proliferation von glatter Gefäßmuskulatur führt. Weiterhin kommt es zu einer durch die Insulinresistenz induzierten katabolen Stoffwechsellage mit einem Anstieg der freien Fettsäure im Plasma, die eine Synthesesteigerung von Lipoproteinen, insbesondere der atherogenen LDL Fraktion, in der Leber zur Folge hat [Hertzer 1999, Stout 1990].

Klasse-II-Faktoren:

- Ø Adipositas: Die Adipositas ist eine generelle Fettvermehrung aufgrund einer positiven Energiebilanz, bei der definitionsgemäß der Body-Mass-Index 30 kg/m^2 übersteigt. Die Prävalenz der Adipositas hat in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern stark zugenommen, in Deutschland sind davon rund 20% der erwachsenen Bevölkerung betroffen [Döring et al. 1998]. Noch wesentlich schneller breitet sich die Fettsucht jedoch unter den Kindern aus, in den letzten 15 Jahren hat sich in dieser Gruppe die Prävalenz verdoppelt [Kronmayer-Hauschild et al. 1999]. Ein hoher BMI geht hierbei nachgewiesenermaßen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Diabetes mellitus Typ2, Hypertonie, Hyperlipidämie und Atherosklerose einher [Wirth 1997], wobei bereits eine durchschnittliche Gewichtszunahme um 7kg das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nachweislich erhöht [Peters et al. 1995]. In der PROCAM-Studie war bei 74% der Normalgewichtigen, aber nur bei 22% der Adipösen keiner der 3 genannten Risikofaktoren vorhanden. In einer britischen Studie konnte eine 80-fache Risikoerhöhung für Diabetes mellitus Typ 2 bei Personen mit $\text{BMI} > 35$ und eine 10-fache Erhöhung bei $\text{BMI} > 30$ gegenüber Normalgewichtigen gefunden werden [Gerdes 2003].
- Ø Hyperhomozysteinämie: Ein zu hoher Homozysteinspiegel entsteht infolge eines gestörten Methioninstoffwechsels v.a. aufgrund eines Folsäure oder Vitamin B Mangels und ist bei 7% der Allgemeinbevölkerung und bei 50% der Atherosklerosepatienten zu finden. Dabei entspricht die Steigerung des KHK Risikos bei einer Erhöhung des Homozysteinspiegels um $5 \mu\text{mol/l}$ etwa dem einer Erhöhung des Cholesterins um $0,52 \text{ mmol/l}$ [Boushey et al. 1995]. Einige atherogene Wirkungsmechanismen konnten bisher schon identifiziert werden, so z.B. die direkte Schädigung des Endothels, die Verminderung der NO induzierten Vasodilatation, die Steigerung der Gerinnung über Faktor 5 und Hemmung des Protein C sowie eine Begünstigung der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur. Des Weiteren soll es die LDL Fraktion im Plasma erhöhen und durch dessen Oxidation die Aufnahme über den LDL Rezeptor senken, was wiederum die Einlagerung in Makrophagen und damit die Entstehung von Schaumzellen begünstigt [Weisset al. 1999]. In der Jena Atherosclerosis Vitamin Intervention Study (JAVIS) konnte ein signifikanter antiatherosklerotischer Effekt durch Vitaminsubstitution bei Hochrisikopatienten nachgewiesen werden [Till et al. 2005]

- Ø Chlamydieninfektion: Obwohl noch stark umstritten, geben doch einige Studien Hinweise darauf, dass chronische Entzündungen, v.a. aber der chronische Befall der Makrophagen durch *Chlamydia pneumoniae* das KHK Risiko erhöht, genauere Untersuchungen sind jedoch noch in Arbeit [Arcari et al. 2005, Melnick et al. 1993, Glagov et al. 1988].
- Ø Hypertriglyceridämie: In der PROCAM Studie konnte eine von den o.g. Risikofaktoren unabhängige Korrelation zwischen schwerwiegenden koronaren Ereignissen und der Triglyceridkonzentration gezeigt werden [Assmann et al. 1992], demnach steigt das KHK Risiko unter Hypertriglyceridämie bei Männern um 30% und bei Frauen um 70% [Hokanson et al. 1996].
- Ø Bewegungsmangel: Er erhöht das Risiko v.a. über seine Begleit- und Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Adipositas [The International Task Force 1998]. Man schätzt, dass mehr als die Hälfte der deutschen Bevölkerung sich nur unzureichend körperlich belastet [Lengfelder 2001]. Das relative Risiko einer tödlich verlaufenden kardiovaskulären Erkrankung liegt hierbei bei 1,9 im Vergleich zu Personen mit einem aktiven Lebensstil [Berlin 1990].
- Ø Stress: Er fördert durch den chronisch erhöhten Katecholaminspiegel ebenfalls verschiedene Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes und somit das Risiko für eine KHK [Bierbaumer 1999]
- Ø Thrombozyten: Wegen der Fähigkeit der Thrombozyten zur Adhäsion sowie Abgabe verschiedenster Zytokine und Wachstumsfaktoren, wird ihnen auch zunehmend Bedeutung für die Atherogenese zugeschrieben [Glagov et al. 1988].

Daneben existieren noch unbeeinflussbare Faktoren wie:

Lebensalter: • die Inzidenz steigt v.a. durch die längere Einwirkzeit der Risikofaktoren mit dem Alter stark an. In der Framingham Studie lag das Risiko der Entwicklung einer KHK für die unter 40-jährigen Männer bei 1,2%, bzw. Frauen bei 0,2%. Im Alter von 40 Jahren betrug das Lebenszeitrisko dann 48,6% bzw. 31,7% [Lloyd-Jones et al. 1999]

Geschlecht: • Frauen sind vermutlich durch die hohen protektiven Östrogenkonzentrationen bis zur Menopause weniger stark betroffen als Männer. Nach Ergebnissen der Framingham Studie ist das absolute kardiovaskuläre Risiko für Männer um den Faktor 2 erhöht, laut PROCAM sogar um den Faktor 4 [Strödter 2006]

Genetische Faktoren: • neben der familiären Häufung der o.g. Risikofaktoren gibt es auch davon unabhängige Familien, die häufiger oder früher erkranken [Glagov et al. 1988]

Liegen bei einem Patienten mehrere Risikofaktoren vor, so können diese zusammen durch einen multiplikativen Effekt das vaskuläre Risiko um ein Vielfaches erhöhen – dieses wird dann als globales Risiko bezeichnet [Yusuf et al. 2004, Da Silva et al. 1979].

1.2.4 Pathogenese

In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedenste Hypothesen der Atherogenese entwickelt, die wichtigsten seien hier genannt:

- § Es existiert eine Großzahl von Lipidtheorien, die alle als gemeinsamen Ansatz die durch eine erhöhte LDL Konzentrationen verursachte Schädigungen der Gefäßwand besitzen [Fuster et al. 1994].
- § Die Monoklonale Hypothese geht davon aus, dass es durch Mutationen zu einer Vermehrung der Gefäßmuskelzellen kommt (also eine Art benigner Tumor) [Benditt 1973].
- § Für die Hypothese, dass bakterielle oder virale Infektionen bei der Atherogenese eine Rolle spielen, konnten bereits einige Nachweise erbracht werden, z.B. nach Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* [Arcari et al. 2005, Melnick et al. 1993].
- § Die Hypothese des „vascular remodelings“ geht davon aus, dass sich die Gefäßwand aktiv an Milieuänderungen, wie etwa Strömungsturbulenzen oder hohe Druckamplituden, an-

passt, indem sie sich eigenständig umbaut (z.B. durch eine Hypertrophie der Gefäßmuskulatur) [Eichmann 1996, Gibson et 1994].

§ Die Response-to-Injury-Hypothese ist die am meisten akzeptierte, da sie durch eine Vielzahl experimenteller Beweise untermauert werden konnte [Isselbacher et al. 1995]. Sie wird deshalb im Folgenden etwas genauer beschrieben:

Die Response-to-Injury-Hypothese wurde 1973 von Ross entwickelt und bis heute mehrmals modifiziert und aktualisiert. Dabei flossen auch teilweise Ansätze aus anderen Hypothesen, wie z.B. der Lipidhypothesen, mit ein. Ihre Grundlage ist die Vorstellung, dass durch verschiedenste schädigende Einflüsse wie LDL, Nikotin, Homozystein, hohe Druckamplituden usw. eine Dysfunktion im die Intima auskleidendem Endothel hervorgerufen wird. Hierdurch nimmt die Gefäßpermeabilität z.B. gegenüber Lipoproteinen und Entzündungszellen zu [Fuster et al. 1992, Ross 1993, Ross 1986, Ross 1973]. Des Weiteren bildet das geschädigte Endothel Rezeptoren und Zytokine, welche Entzündungszellen wie Monozyten und T Lymphozyten befähigen, in großer Zahl dieses zu durchwandern [Luscinskas 1996, Ross 1993]. In der Intima entwickeln sich die Monozyten zu Makrophagen weiter, die in der Lage sind, das sich durch die Endotheldysfunktion angesammelte oxidierte LDL über LDL- und Scavengerrezeptoren aufzunehmen und sich zu Schaumzellen weiterzudifferenzieren. Treten diese Akkumulationen vereinzelt auf, so ist damit das erste Stadium der atherosklerotischen Läsion nach Stary entstanden. Das zweite Stadium („fatty streaks“) ist durch eine weitere schichtweise Akkumulation der Schaumzellen sowie durch lipidbeladene glatte Muskelzellen gekennzeichnet [Parthasarathy et al. 1989, Stary 1989]. Die Schaum- und T Zellen sezernieren dabei Zytokine und Wachstumsfaktoren, die das Einwandern weiterer Entzündungszellen fördern und zusätzlich zur Proliferation der Muskelzellen führen. Das dritte Stadium unterscheidet sich vom vorausgegangenen durch das Auftreten multipler extrazellulärer Lipidablagerungen, die im weiteren Verlauf zunehmen, konfluieren und das Atherom (Stadium 4) erzeugen. Durch die Bildung einer durch Wachstumsfaktoren induzierten kollagenösen Deckplatte in der oberen Intimaschicht entsteht das Stadium 5, das Fibroatherom [Stary 1989], das durch seine Vorwölbung ins Gefäßlumen dieses erstens einengt und zweitens die Gefahr mit sich bringt einzureißen und damit innerhalb von Sekunden einen durch Thrombenbildung hervorgerufenen totalen Gefäßverschluss zu erzeugen [Fuster et al. 1992].

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die geschädigten Endothelzellen eine spezifische chronische Entzündung induzieren, die zu einer myo- und fibroproliferativen Reaktion führt.

Während der gesamten gerade beschriebenen Evolution der atherosklerotischen Läsion kommt es durch Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur sowie durch Bildung einer aus Kollagen, Proteoglycanen, Lipiden und freien oder veresterten Cholesterin bestehenden extrazellulären Matrix zu einem Absinken der Gefäßelastizität (Compliance) [Ross 1993]. Diese Eigenschaft der Arterioskleroseentwicklung macht es möglich, über die Messung der Pulswellengeschwindigkeit die Gefäßsteifigkeit und damit den Atherosklerosestatus zu ermitteln.

1.3 Pulswellengeschwindigkeit

1.3.1 Definition und physiologische Grundlagen

Die Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“ - PWV) ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der die durch eine Herzaktion ausgelöste Pulswelle sich über das arterielle Gefäßsystem ausbreitet. Sie wird nach dem Weg-Zeit Gesetz berechnet:

$$PWV = \frac{\text{durchlaufene _ Arterienstrecke _ in _ m}}{\text{benötigte _ Zeit _ in _ s}}$$

Die Pulswelle entsteht zu Beginn der Auswurfphase an der Aortenwurzel durch die impulsartige Beschleunigung des inkompressiblen Blutes, welche jedoch durch die Massenträgheit des sich im Kreislauf befindenden Blutes und die hohe Gefäßelastizität (Windkessel-eigenschaft) stark gedämpft wird. Dabei entsteht lokal eine Weitung der Aortenwurzel, die sich als longitudinale Druckwelle via Impulsübertragung von Teilchen zu Teilchen in der Gefäßwand nach distal ausbreitet. Hierbei erreicht sie in der Aorta eine Geschwindigkeit von 4 bis 6 Meter pro Sekunde, und ist damit etwa 50-mal schneller als die Blutströmung mit etwa 0,08-0,12m/s [Schmidt et al. 1997].

Beim Durchlaufen von Gefäßabschnitten mit unterschiedlichen Wellenwiderständen wird die Pulswelle teilweise reflektiert, davon zu ca. 80% im Bereich der präkapillären Widerstandsgefäße, sodass die registrierbare Pulswelle immer eine Synthese aus initialer peripherwärts laufender Welle und reflektierter zentralwärts laufender diastolischer Welle ist (s. Abbildung 1). Mit zunehmender Entfernung zum Herzen nimmt die Pulswellengeschwindigkeit aufgrund der Zunahme des Elastizitätsmoduls, also der Verringerung der Gefäßcompliance bei anwachsendem Wanddicken-Radius-Verhältnisses, kontinuierlich zu. So beträgt die durchschnittliche PWV eines Jugendlichen in der A. tibialis schon ca. 10m/s [Vlachopoulos 2000].

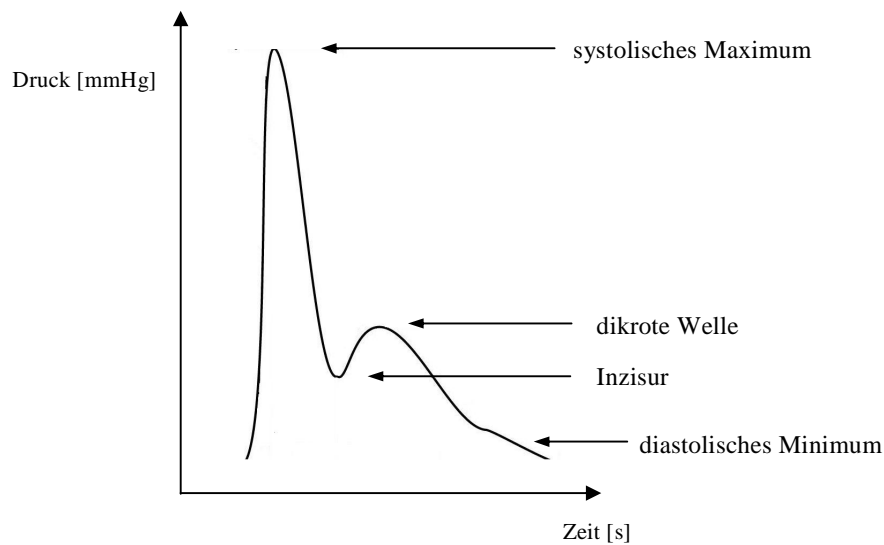


Abb. 1.3.1: Schema einer Pulskurve

1.3.2 Einflussfaktoren

Durch Messung der Pulswellengeschwindigkeit kann zwar gut auf die Compliance der Gefäße Rückschluss gezogen werden, sie wird jedoch nicht allein von atherosklerotischen Gefäßveränderungen beeinflusst. Folgend sollen deshalb verschiedene Faktoren aufgeführt werden, die neben der Atherosklerose ebenfalls, wenn auch im geringeren Maße, die PWV verändern können:

- Ø Blutdruck: Ein hoher Blutdruck geht mit einer starken Dehnung der Gefäße und so mit einer erniedrigten Compliance einher. Die PWV steigt hierbei an.
- Ø Herzfrequenz: Pulswellen mit unterschiedlicher Frequenz breiten sich, wegen der Dämpfung im arteriellen System, mit unterschiedlicher Phasengeschwindigkeit aus – die PWV würde bei erhöhter Frequenz also erhöht gemessen werden.
- Ø Gefäßdurchmesser: je kleiner der Durchmesser des Gefäßes, desto schneller läuft die Pulswelle in dessen Wand. Dementsprechend können Hormone oder Medikamente, die zur Vasokonstriktion (z.B. Aldosteron, Adrenalin, Naphazolin) oder Vasodilatation (z.B. Spironolacton, Terazosin, Kalzium Antagonisten, Nitrate) führen, ebenfalls die PWV beeinflussen [Elter 2001].
- Ø Atherosklerose: je dicker und härter die Gefäßwand, desto größer ist die PWV.

1.3.3 Aussagekraft

Da die PWV stark von der Gefäßelastizität abhängt, kann sie als Parameter für die Gefäßsteifigkeit und damit zum nicht invasiven Atherosklerosescreeing verwendet werden. Hohe Werte gehen dabei mit einer niedrigen Compliance einher, die überwiegend auf Proliferations- und Kalzifizierungsvorgängen in der Gefäßwand beruhen [Asmar 1999, Glasser et al. 1997].

1.4 Der Ankle Brachial Index (ABI)

1.4.1 Definition und Aussagekraft

Der ABI ist als Quotient des systolischen Blutdruckes von Bein und Arm definiert und weist bei einem Unterschreiten des Grenzwertes von 0,9 auf periphere arterielle Verschlüsse hin. Da diese in 95% der Fälle atherosklerotischer Genese sind, kann die pAVK als Markererkrankung einer Atherosklerose verstanden werden.

$$ABI = \frac{\text{systolischer _ Blutdruck _ über _ dem _ Knöchel}}{\text{systolische _ Blutdruck _ am _ Oberarm}} \quad ABI < 0,9 \text{ entspricht einer pAVK}$$

Wie unter 1.2.4 beschrieben, kommt es bei der Bildung eines Atheroms zur fortschreitenden Stenosierung des betroffenen Gefäßlumens, wodurch ein poststenotischer Abfall des Blutdruckes erzeugt wird. Durch den Vergleich bzw. durch die Quotientenbildung mit Drücken nicht betroffener Extremitäten kann somit das Ausmaß der Verschlüsse bestimmt werden.

Hierdurch lassen sich periphere Gefäßverschlüsse, die bei 2/3 der Betroffenen keine typischen Symptome verursachen, mit einer Sensitivität von ca. 95% und einer Spezifität von nahezu 100%, bezogen auf eine angiographisch definierte pAVK mit Stenosierung von mindestens 50%, detektieren. Die Anwendung dieser Methode zum Atherosklerosescreeing wird vom Deutschen Hausärzteverband seit 2002 für alle Patienten über 55 Jahren empfohlen, da ein erniedrigter ABI mit einer hohen kardiovaskulären Koinzidenz einhergeht [Diehm et al. 2004, getABI 2002]. Laut der American Heart Association sollte deshalb ein positiver Befund eine Indikation für eine Untersuchung auf atherosklerotische Veränderungen des Herzens und der hirnversorgenden Gefäße sowie für eine Primär- bzw. Sekundärprävention z.B. mit ASS und Statinen darstellen [Pearson et al. 2002].

1.4.2 Epidemiologie

Im Rahmen der getABI Studie, bei der 6400 Patienten mit einem Alter über 50 Jahre untersucht wurden, konnte bei 18% der über 55jährigen Teilnehmer aufgrund eines pathologischer ABI eine pAVK diagnostiziert werden. Bei mehr als 2/3 der Betroffenen war eine solche vorher nicht erkannt worden. Zusätzlich wurde deutlich, dass die pAVK nicht wie allgemein angenommen fast ausschließlich eine Erkrankung des hohen Alters ist, denn 40% der Betroffenen gehörten den Altersgruppe unter 70 Jahre an. Des Weiteren ergab eine zusätzlich durchgeführte Doppler Sonographie der Karotiden bei den neu identifizierten pAVK Patienten eine deutlich höhere Intima-Media-Dicke als bei den negativ detektierten. Auch der Entzündungsmarker hsCRP, welcher im Zusammenhang mit einem atherosklerotischen Prozess auf ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt hinweist, wurde bei den Betroffenen in deutlich höheren Konzentrationen im Serum gefunden. In verschiedenen prospektiven Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich das Risiko bei klinisch nachgewiesener pAVK oder einem $ABI < 0,9$ innerhalb von 10 Jahren einen koronaren Tod zu erleiden, auf das Sechsfache erhöht [Diehm et al. 2004, Völler 2002]. In anderen Studien konnten bei Patienten mit einer Claudicatio intermittens in 90% der Fälle Hinweise auf eine KHK und in 50% dopplersonographisch auf eine Karotisstenose gefunden werden [Trampisch 2002].

Eine weitere epidemiologische Untersuchung mit hoher Aussagekraft bezüglich Inzidenz und Prävalenz der pAVK im deutschsprachigen Raum wurde 1983 von Widmer im Rahmen der Basler Studie mit folgende Ergebnisse veröffentlicht:

- die 5-Jahres-Inzidenz beträgt 80 auf 1000 Einwohner
- nur 1/3 der Stenosen sind symptomatisch
- 20% der pAVK Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren
- die Lebenserwartung eines pAVK Patienten ist um 10 Jahre reduziert
- Männer erkranken 5-mal häufiger als Frauen
- die 5-Jahres-Inzidenz steigt mit dem Alter stark an (3,6% bei 34-45-jährigen, 7,8% für 45 bis 55-jährige, 11,2% für über 55-jährige) [Widmer et al. 1994]

1.5 Die Herzfrequenzvariabilität (HRV)

1.5.1 Definition und physiologische Grundlagen

Die durch die Analyse der HRV ausgedrückte Schwankungsbreite der Herzfrequenz spiegelt die Fähigkeit des autonomen Nervensystems wider, die Herz-Kreislauffunktion stabil zu halten. Kardiomyopathien gehen im Allgemeinen, abhängig von deren Schweregrad, mit einer höheren oder niedrigeren Reduktion dieser Fähigkeit einher. Diese Eigenschaft ermöglicht es deshalb, aus der HRV den Grad der kardialen Schädigung abzuschätzen [Task Force 1996].

Die physiologischen Grundlagen der HRV fußen in der Tatsache, dass die Herzfrequenz über einen Regelkreis laufend der jeweiligen Kreislauftsituation angepasst wird, sodass das Intervall zwischen zwei Schlägen ständig variiert. Für diese Unregelmäßigkeiten in der Schlagabfolge sind agonistische und antagonistische Einflüsse des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten (Stellglied) verantwortlich. Die Herzfrequenz ist dabei von der jeweiligen Balance des positiv chronotropen sympathischen und negativ chronotropen parasympathischen Einflusses abhängig. Die zentrale Steuerung des autonomen Nervensystems obliegt hierbei dem Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und dem Rhombencephalon (Regelzentrum), das durch ihre Afferenzen Informationen über Blutdruck, pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck usw. erhält. Diese stammen aus Pressor- und Chemorezeptoren, die sich in den Gefäßwänden von Karotis und Aorta (s. Abbildung 2) sowie in den Herzvorhöfen und -kammern befinden [Hick et al. 2002].

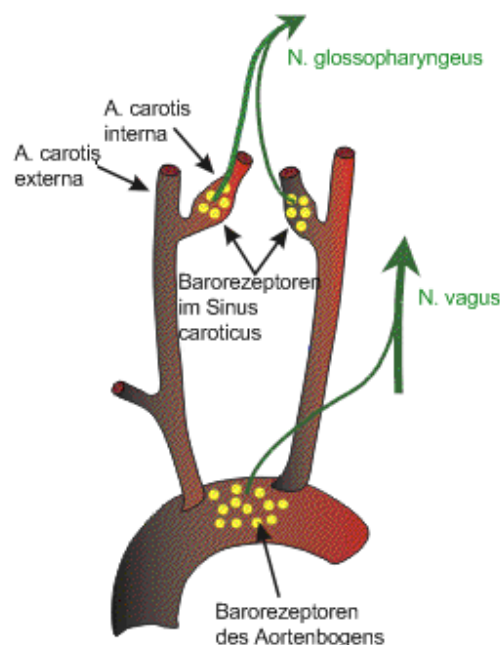


Abb. 1.5.1: Verteilung und Innervation der Barorezeptoren [Klabunde 2005].

Die spontanen Veränderungen der Herzfrequenz sind somit Ausdruck einer Vielzahl ineinander greifender physiologischer Schwankungen und der dadurch bedingten dynamischen kardialen Kompensationsreaktionen.

1.5.2 Bestimmung und Bedeutung der HRV Parameter

Die Grundlage der HRV Analyse besteht in der Erfassung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle des Herzens, auch NN-Intervalle („normal to normal“) genannt. Diese werden aus einer digitalen EKG Aufzeichnung ermittelt und stellen die Zeitdifferenzen zwischen zwei Herzaktionen in Millisekunden dar (Messmethode siehe 3.4.5 und 3.6.1). Diese Rohdaten müssen zunächst über verschiedene mathematische Verfahren in auswertbare Parameter umgewandelt werden, um Aufschluss über quantifizierbare Einflüsse des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten geben zu können. Hierzu existieren grundsätzlich zwei große Analysemethoden:

Eine Methode stellt die Analyse der Parameter im Zeitbereich („time domain“) dar, in dem die Verteilung der NN-Intervalle über einen bestimmten Zeitabschnitt beschrieben wird. Einerseits sind dies Parameter die auf der Statistik der NN-Intervalle selbst basieren, indem z.B. die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) oder die Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalldifferenzen benachbarter Intervalle (SDSD) berechnet wird (s. Tabelle 2). Andererseits können dies Parameter sein, welche die Verteilung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle charakterisieren, wie z.B. die Berechnung des Anteils der benachbarten NN-Intervalldifferenzen die größer als 50ms sind (PNN50) (s. Tabelle 2) [Task Force 1996].

Eine völlig andere Methode stellt die Analyse im Frequenzbereich dar. Hierbei werden durch Verwendung verschiedener mathematischer Verfahren die kontinuierlichen Signale der NN-Intervallauern in ihre rhythmischen Komponenten aufgegliedert. Dies geschieht unter der Annahme, dass das ausgewertete Signal durch eine Summe komponentenhafter Einzelschwingungen repräsentiert werden kann. In der Regel wird hierfür eine Fast-Fourier-Transformation verwendet, bei der die NN-Intervallreihen als Summe von Sinus- und Kosinusschwingungen unterschiedlicher Frequenzen dargestellt werden. Dabei erhält man für jede Frequenz einen Fourierkoeffizienten, der jeweils angibt, wie stark diese Frequenz im auszuwertenden Signal repräsentiert ist. Die hieraus erzeugbare Spektraldichtefunktion beschreibt die spektrale Energie in Abhängigkeit von der Frequenz. Das Integral (Fläche unterhalb der Kurve) der Spektraldichtefunktion entspricht dabei der spektralen Leistung (Power). Rhythmische Varianzanteile können als

Schwingungskomponenten mit zentraler Frequenz als Funktion der Gesamtvarianz des Signals bestimmt werden [Pieper et al. 1995].

Tab. 2: Die wichtigsten HRV Parameter in der Übersicht [Task Force 1996, Voss et al. 1996] – eine ausführliche Tabelle aller verwendeten Parameter ist im Anhang unter 9.3 zu finden.

Parameter	Berechnungsvorschrift	typ. Verhalten bei Variabilitätsabnahme
<i>Zeitbereichsparameter</i>		
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle	sinkt ab
SDSD	Standardabweichung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle	sinkt ab
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten NN-Intervall-Differenzen	sinkt ab
PNN50	Anteil der absoluten NN-Intervall-Differenzen >50ms	sinkt ab
RENYI	Entropieparameter	sinkt ab
SHANNON	Entropieparameter	sinkt ab
<i>Frequenzbereichsparameter</i>		
VLF	Spektrale Leistungsdichte 0,003–0,04Hz	steigt an
LF	Spektrale Leistungsdichte 0,04-0,15Hz	steigt an
HF	Spektrale Leistungsdichte 0,15-0,4Hz	sinkt ab
LF/HF	Parameter der sympathovagalen Balance	steigt an
P	Power – spektrale Gesamtleistung <0,4Hz	sinkt ab
LF/P	Anteil der LF an der Gesamtleistung	steigt an
<i>Parameter der symbolischen Dynamik</i>		
FORBWORD	Anzahl der nicht oder nur sehr selten vorkommenden Zahlencodes ($p < 0,001$)	steigt an
FWRENYI	Entropieparameter	sinkt ab
FWSHANNON	Entropieparameter	sinkt ab

Bei der spektralanalytischen Auswertung des NN-Signals in Ruhe zeigen sich in der Regel zwei typische Frequenzmaxima in den Bereichen um 0,1Hz= LF (low frequency Bereich), welche

sympathischem und parasympathischem Einfluss unterliegen und um $0,25\text{Hz} = \text{HF}$ (high frequency Bereich), der mit der respiratorischen Sinusarrhythmie zu assoziieren ist (s. Abbildung 3) und v.a. parasympathisch beeinflusst wird. Der LF/HF-Quotient wird aufgrund einiger Studien als Indikator von Änderungen der sympathovagalen Balance angesehen [Task Force 1996, Pomeranz et al. 1985].

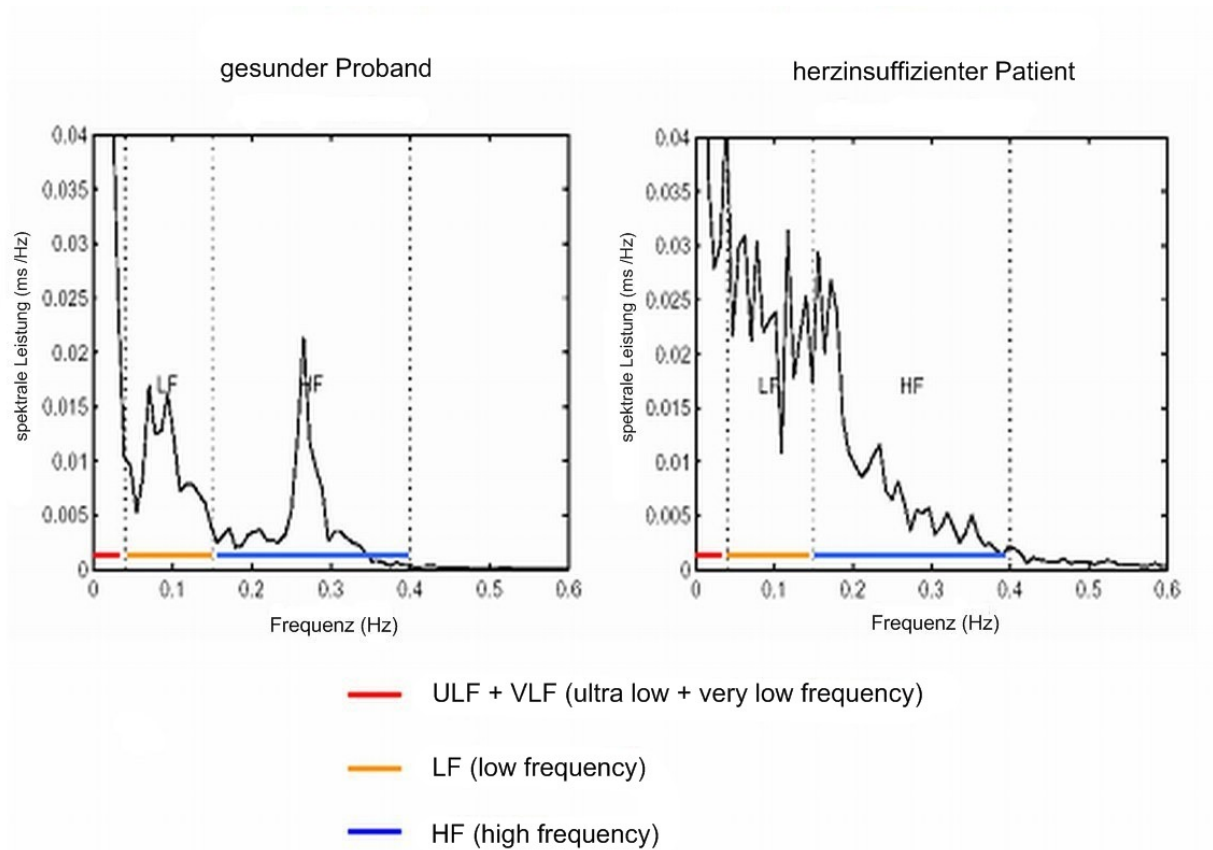


Abb. 3: Spektraldichtefunktionen der Tachogramme mit typischen Frequenzbereichen.

Basierend auf den Zeitbereichsanalysen entwickelten Voss et al. die Methode der symbolischen Dynamik zur Charakterisierung der Komplexität innerhalb von Zeitreihen. Mittels dieser Methode werden die NN-Intervalle anhand definierter Transformationsregeln in Symbolen codiert (0...3). Aus drei aufeinander folgenden Symbolen wird jeweils ein so genanntes Wort gebildet (s. Abbildung 4). Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Wörter (64 mögliche Variationen) wird anhand unterschiedlicher Parameter beurteilt. Die Shannon- und Renyi-Entropie der Verteilungsfunktion geben Aufschluss über die Entropie im Regulationssystem und sind geeignete Maße zur Charakterisierung der Komplexität einer Zeitreihe. Die Abnahme der Entropie ist dabei ein Zeichen einer gestörten Regulation [Voss et. al 1996].

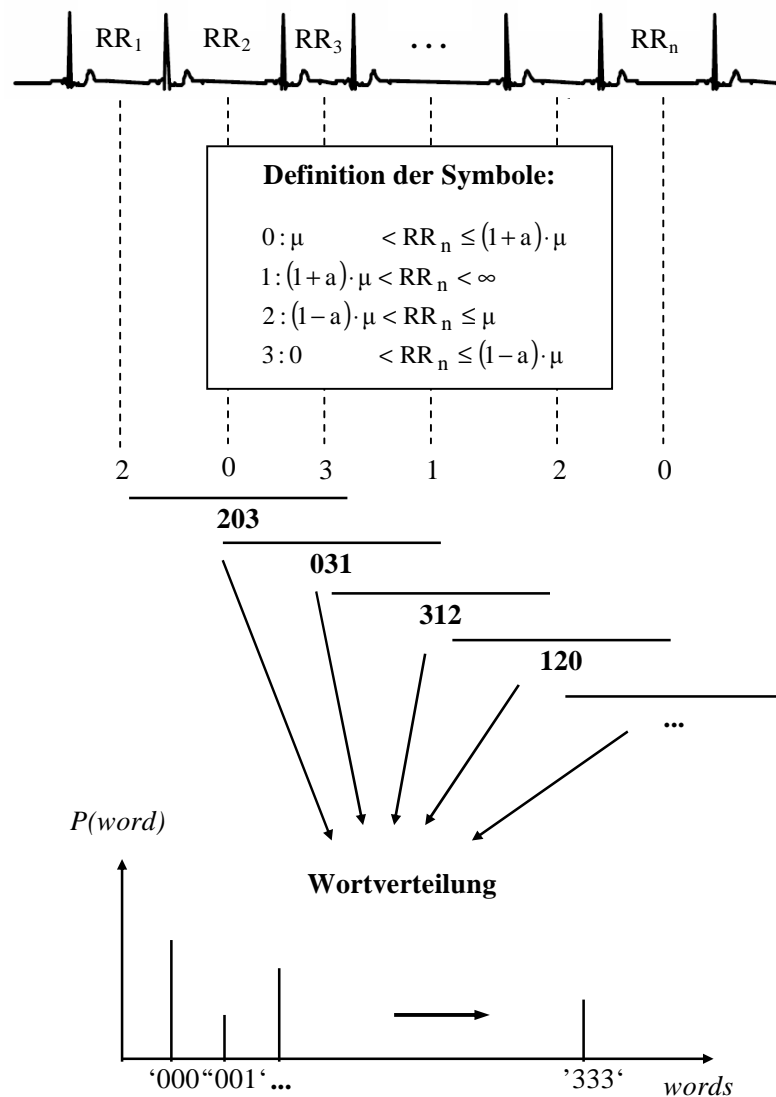


Abb. 4: Schema der symbolischen Dynamik: RR_n : Länge des n-ten RR-Intervalls; words: gebildeten Wörter, $P(\text{words})$: Einzelwahrscheinlichkeit der Wörter. [Voss et. al 1996]

1.5.3 Einflussfaktoren

Folgende Faktoren, die das Ausmaß der HRV beeinflussen, sind bekannt:

- Ø Alter: Die HRV ist altersabhängigen Veränderungen unterworfen, wobei die größte Variabilität bei Kindern und Jugendlichen, die niedrigste bei Kleinkindern und alten Menschen zu finden ist. Hierbei kommt es im Alter zu einem stärkeren Abfall der parasympathischen als der sympathischen Aktivität [Tsuji et al. 1996].

- Ø Geschlecht: Frauen besitzen einen höheren vagalen Tonus als Männer, was dazu führt, dass bei ihnen im Durchschnitt eine niedrigere Total- und Low Frequency Power sowie eine höhere High Frequency Power zu messen ist [Yamasaki et al. 1996]. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Variation der HRV auch von der jeweiligen Phase des Menstruationszykluses abhängt [Sato et al. 1995].
- Ø Zirkadiane Rhythmik: Da die sympathovagale Tonuslage sich im Tagesverlauf ständig ändert, ist auch die von ihr gesteuerte HRV an diese Rhythmik gebunden, so dominiert nachts der Parasympathikus (die HRV ist zwischen 4 und 6 Uhr am höchsten) während sich tagsüber der sympathische Einfluss verstärkt [Hayano et al. 1990]. Welcher Anteil hierbei rein vom intrinsischen System oder auch von externen Faktoren wie Bewegung, Schlaf, Nahrungsaufnahme usw. stammen, ist noch nicht gänzlich geklärt.
- Ø Externe Faktoren: die sympathovagale Tonuslage wird durch vielerlei externe Einflüssen des normalen Alltags bestimmt, so führen z.B. die Nahrungsaufnahme und die dadurch eingeleiteten Verdauungsprozesse zur Steigerung des vagalen Tonus [Hayano, Sakakibara et al. 1990], während eine mentale Beeinflussung [Jiang et al. 1993] sowie Alkohol, abhängig von der Dosis, sowohl das vagale als auch das sympathische System aktivieren können. Kaffee und Nikotin führen dagegen überwiegend zur sympathischen Aktivierung [Hayano et al. 1990].
- Ø Genetik: Untersuchungen ergaben zwischen Geschwistern teils eine höhere Korrelation bezüglich der HRV als zwischen Probanden mit ähnlichen Lebensverhältnissen. Die HRV scheint also zu einem gewissen Grad genetisch determiniert zu sein [Singh et al. 1999].
- Ø Atmung: Beim Gesunden schwankt die Herzfrequenz mit der Atmung – Inspiration führt zur Zunahme, Expiration zur Abnahme der Herzfrequenz. Dieses als respiratorische Arrhythmie bezeichnete Verhalten wird einerseits durch eine direkte Interaktion zwischen Atem- und Kreislaufzentrum [Cooper et al. 2000], andererseits über atembedingte Blutdruckschwankungen und kompensatorische Modulation der Herzfrequenz durch die Barorezeptoren verursacht [Pitzalis et al. 1998]. Eine starke Interaktion zwischen Atmung und Herzfrequenz wird allgemein als positiv beurteilt und kann durch eine erhöhte HF (0,15-0,4 Hz) gemessen werden [Task Force 1996].

1.5.4 Aussagekraft und Anwendung der HRV

Mit den Parametern der HRV ist es möglich, die kardiale sympathovagale Tonuslage zu quantifizieren. Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, ist diese abhängig vom Schweregrad einer kardialer Schädigung und kann weiterhin als Prädiktor für das Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes bei Hochrisikopatienten ausgenutzt werden [Moss et al. 2002, Schmidt 2000, La Rovere et al. 1998, Copie et al. 1996, Bigger et al. 1992], welche entscheidend für mögliche prophylaktische Maßnahmen sein kann. Im Fall der Kammertachykardien, die gehäuft z.B. nach Myokardinfarkten oder bei dilatativer Kardiomyopathie auftreten, kann z.B. durch eine medikamentöse Therapie oder die Implantation eines Defibrillators das Mortalitätsrisiko für einen plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern signifikant gesenkt werden [Moss et al. 2002, Buxton et al. 1999, Moss et al. 1996, Siebels et al. 1994].

1.6 Die Blutdruckvariabilität

1.6.1 Definition und physiologische Grundlage

Die Blutdruckvariabilität (engl.: blood pressure variability = BPV) charakterisiert die Schwankungsbreite des Blutdruckes, die von der Fähigkeit des Körpers abhängig ist, Druckschwankungen effektiv kompensieren zu können. Ist diese Kompensation durch pathologische Vorgänge eingeschränkt, kommt es zu stärkeren Schwankungen des Blutdrucks, während die Kompensationsreaktionen dann schwächer ausgeprägt sind (s. Abbildung 5).

Kurzfristige Schwankungen des arteriellen Blutdrucks werden normalerweise im Wesentlichen über den Baroreflex ausgeglichen, der dafür sorgt, dass der Druck in gewissen Grenzen konstant gehalten wird. Dies ist wichtig, um eine gleich bleibende zerebrale Perfusion z.B. bei einer orthostatischen Lageänderung zu gewährleisten. Aber auch in körperlicher Ruhe ist der Blutdruck ständigen, wenn auch kleineren Störungen unterworfen, wie etwa durch die thorakalen Druckänderungen während der Atmung. Diese Druckänderungen werden über Dehnungsrezeptoren (Barorezeptoren) in den Gefäßwänden von Karotis und Aortenbogen, aber auch in den Wänden der Herzkammern und Vorhöfe registriert und über afferente Nervenbahnen (N. glossopharyngeus und N. vagus) dem Kreislaufzentrum des Hirnstammes zugeführt, wo sie über eine Beeinflussung

von sympathischen und vagalen Fasern zu einer reflektorischen kardiovaskulären Gegenregulation führen. Blutdruckabfällen wird dabei durch eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie durch Vasokonstriktion entgegengewirkt. Somit ist die Herzfrequenzvariabilität direkt über den Baroreflex mit der Blutdruckvariabilität verbunden. Das Ausmaß der Interaktion zwischen beiden wird deshalb auch als Baroreflexsensibilität bezeichnet und kann als Koeffizient aus der Änderung der NN-Intervalls pro Änderung des systolischen Blutdrucks in mmHg berechnet wird [Hick et al. 2002 , Parati et al. 2000].

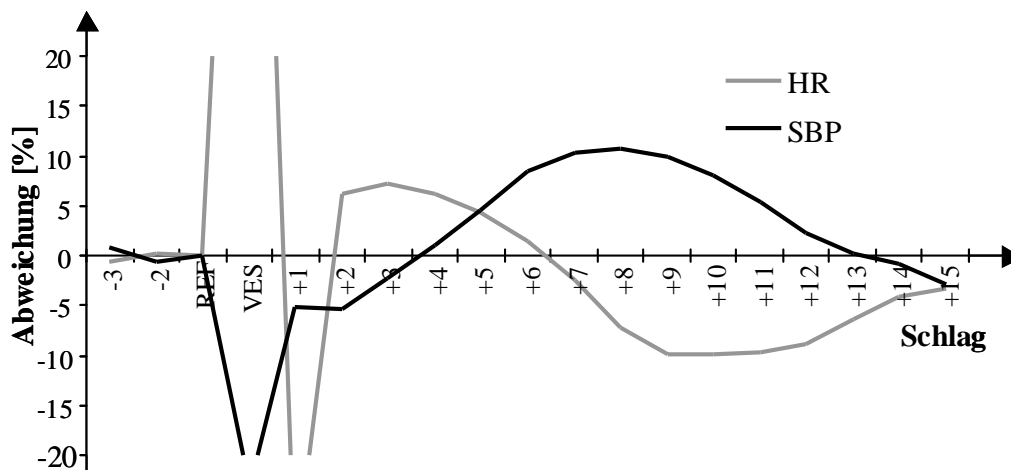


Abb. 5: Beziehung zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckregulation am Beispiel einer Extrasystole. Auf der Ordinate ist die prozentuale Abweichung der Herzfrequenz bzw. des systolischen Blutdrucks, auf der Abszisse die Zahl der Herzschläge nach Einfallen der ventrikulären Extrasystole dargestellt.

1.6.2 BPV Parameter

Die Berechnung der Parameter der BPV basiert auf den unter 1.5.2 vorgestellten Methoden. Bei der Bestimmung der BPV wird jedoch nicht die Variabilität der NN-Intervalle, sondern die Veränderung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks analysiert. Da hierbei die Zunahme der Variabilität für eine gestörte Regulation spricht, steigen bzw. sinken die Parameter bei kardialer Schädigung genau entgegengesetzt, als sie es bei der HRV tun, so nimmt z.B. der Parameter SDNN zu.

1.6.3 Einflussfaktoren

Es ist bekannt, dass bestimmte physiologische, pathologische und medikamentöse Einflüsse die Barorezeptorsensibilität verändern können. Neben den bereits unter 1.5.3 genannten Einflussfaktoren, die durch ihre Wirkung auf die HRV natürlich auch die BRS beeinflussen, seien hier noch folgende erwähnt:

- Ø β-Blocker: sie führen bei hoher sympathischer Aktivität, die mit einer Verminderung des protektiven Baroreflexes einhergeht (z.B. bei Herzinsuffizienzpatienten), durch ihre β adrenerge Blockade zu einem Wiederanstieg des Baroreflexes und somit zu einem Abfall der Blutdruckvariabilität. Dies geschieht wahrscheinlich, indem das feedback-System des pathologisch veränderten Baroreflexes wieder auf physiologische Werte zurückgestellt wird, was auch als Barorezeptor-Resetting bezeichnet wird.
Bei normotonen Patienten kommt es im Gegensatz bei chronischer β Blockade zu einer Suppression des Baroreflexes, da sie die Anpassungsfähigkeit v.a. beim Absinken des Blutdrucks einschränkt [Pousset et al. 1996].
- Ø Training: erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit, besonders durch Ausdauertraining, geht v.a. durch die Erhöhung des Schlagvolumens mit einem verstärkten Vagotonus einher, da eine geringer Frequenzanstieg zum Erreichen des benötigten Herzzeitvolumens erforderlich ist [Shi et al. 1993].
- Ø Atmung: Als Ursache vermutet man die mechanischen Auswirkungen der Atmung auf den Blutdruck (Änderung der Vorlast während Inspiration und Expiration und damit Änderung des Herzzeitvolumens). Auch hier kann diese Schwankung v.a. im Bereich der HF abgelesen werden, anders als bei der HRV, scheint der Parasympathikus bei der BPV jedoch keinen Einfluss zu haben. Auch besteht bei der diastolischen BPV nur eine geringe Leistung innerhalb der HF, da der Einfluss der Atmung auf den diastolischen Blutdruck nur gering ist [Baselli et al. 1988].
- Ø Anticholinergika: bei Behandlung mit anticholinerg wirksamen Medikamenten, wie Atropin, Antidepressiva oder Neuroleptika, kommt es zu einem starken Anstieg der BPV, was auf eine dominante Rolle des Vagus bei der baroreflexbedingten Herzfrequenzveränderung hinweist [Kollai 1994].
- Ø eventuell Atherosklerose: Inwieweit atherosklerotische Gefäßveränderungen die Ergebnisse einer Analyse der autonomen Regulation verändern können, ist noch nicht hinreichend bekannt und soll deshalb das Hauptziel dieser Arbeit darstellen. Denkbar wäre, dass Atherosklerose die Funktion der Barorezeptoren in den betroffenen Gefäßwänden

herabsetzt bzw. direkt über einen gestörten Vasotonus zu einer Veränderung der Blutdruckregulation führt. Einen ersten Anhalt hierfür liefert eine Untersuchung von Amar, in der bei 20 Dialysepatienten mit erhöhter PWV auch eine erhöhte systolische BPV gefunden wurde [Amar et al. 1994].

1.6.4 Aussagekraft und Anwendung der BPV

Die Analyse der Blutdruckvariabilität und Herzfrequenzvariabilität könnte als Zusatzuntersuchung neben den etablierten Kriterien für die Risikostratifizierung bei Patienten mit überstandem Herzinfarkt und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion zunehmend an Bedeutung gewinnen. Eine erhöhte BPV stellt hierbei, genau wie die eingeschränkte HRV und damit verbunden eine eingeschränkte BRS, einen ungünstigen Prognosefaktor bezüglich des Erleidens eines plötzlichen Herztodes dar [La Rovere 1998, Hennersdorf et al. 1997].

2 Fragestellung und Lösungsansatz

Die Analyse der autonomen Regulation ist in die Leitlinien der American Heart Association für die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgenommen worden [European Heart Rhythm Association 2006]. Daher ist es von Interesse, sämtliche extrakardialen Einflussfaktoren, die eine Analyse der autonomen Regulation verfälschen könnten, zu identifizieren und ggf. zu quantifizieren. Da die Messfühler (Barorezeptoren) des Baroreflexes, welche das Hauptsteuerungselement der HRV und BPV darstellen, überwiegend in den Gefäßwänden der großen Arterien zu finden sind, stellt sich die Frage, inwieweit nicht nur eine durch Herzschädigung hervorgerufene sympathovagale Dysbalance zum Absinken der HRV bzw. Anstieg der BPV führt, sondern auch die eingeschränkte Compliance atherosklerotischer Gefäße durch die damit verbundene mögliche Reduktion der Barorezeptorensensibilität (Messglied). Des Weiteren kann man vermuten, dass womöglich eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit die Vasomotorik (Stellglied) selbst und damit auch die Blutdruckvariabilität beeinflusst. Auf dieser Überlegung fußend wurde deshalb folgende Hypothese aufgestellt:

Gefäßhärte und Gefäßstenosen, quantifiziert durch die verschiedenen Parameter des VASERA-Messsystems, wie etwa PWV und ABI, sind unabhängige Einflussfaktoren für die Herzfrequenz- (HRV) und Blutdruckvariabilität (BPV).

Hierzu soll folgendermaßen vorgegangen werden: Um den eventuellen Einfluss der Gefäßhärte auf die HRV und BPV zu untersuchen, werden drei Patientengruppen von insgesamt 78 Personen, deren Atherosklerosegrad aufgrund der durch die Pulswellengeschwindigkeit gemessenen Gefäßhärte, den evtl. Ergebnissen einer Koronarangiographie (KHK Grad) und einer ABI Untersuchung einzustufen ist, bezüglich der Fragestellung, ob eine erniedrigte Gefäßcompliance oder pAVK mit einer veränderten autonomen Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck einhergeht, verglichen.

Sollten die Ergebnisse die Richtigkeit dieser Hypothese beweisen, müsste dies zukünftig bei einer Analyse der HRV und BPV berücksichtigt werden. Eventuell müssten dann neue Normwerte, abhängig vom jeweiligen Atherosklerosegrad, der Analysenbewertung zu Grunde gelegt werden um eine höhere Präzision des Verfahrens zu erreichen.

Andererseits wäre eine Widerlegung dieser Hypothese für den klinischen Einsatz vorteilhafter, da eine Berücksichtigung zu vieler Einflussfaktoren das Verfahren der Messung der autonomen Regulation umständlich und somit eventuell ineffizient und unbrauchbar machen würde. Auch die Ergebnisse bisher durchgeführter Studien unter Einbeziehung dieser Verfahren würden hierdurch unangetastet bleiben.

3 Patienten und Methodik

3.1 Vorbereitung der Studie

Nach der Ausarbeitung der Zielstellung wurde ein Konzept angefertigt, in denen die nötigen Ein- und Ausschlusskriterien, die Probandenzahl, die genaue Zielstellung und der Ablauf der Untersuchungen festgelegt wurden. Des Weiteren wurde ein Ethikantrag gestellt, der am 12.11.2004 durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Jena bestätigt wurde (siehe Anhang) und eine Patientenaufklärung (siehe Anhang) sowie ein Messprotokoll verfasst.

3.2 Validierung der Messtechnik

Bevor mit den Messungen begonnen wurde, musste zunächst festgestellt werden, ob die hierzu verwendeten Geräte auch tatsächlich die geforderten Werte bestimmten. Für das zur Registrierung einer kontinuierlichen Blutdruckkurve gebrauchte Portapres Model 2 der Firma TNO-TPD Biomedical Instrumentation aus Amsterdam gab es bereits mehrere Studien, die die ordnungsgemäße Funktion dieser Messgeräte belegten [Fahrenberg 2000, Fahrenberg et al. 1997]. Da uns für das VASERA VS-1000 der Firma Fukuda Denshi aus Tokio lediglich Herstellerangaben vorlagen, war es notwendig, die Ergebnisse anhand von Mehrfachmessungen zu validieren.

In einer Vorstudie wurde hierzu z.B. nachgewiesen, dass durch eine provozierte Vasodilatation mittels Gabe von Glyceroltrinitrat bei gesunden Probanden das erwartete Absinken der PWV durch die neue VASERA-Messtechnik registriert werden konnte. Weiterhin zeigten die Messergebnisse vor der Provokation eine regelgerechte Übereinstimmung mit den PWV-Normwerten in Abhängigkeit vom jeweiligen Alter und Geschlecht der einzelnen Probanden, sowie eine starke Kongruenz zu anderen Parametern der Gefäßelastizität, wie etwa dem AI, der durch die Analyse der Pulswellenform bestimmt wird.

Diese Resultate ließen darauf schließen, dass die Angaben des Herstellers korrekt waren – das VASERA bestimmt tatsächlich die PWV [Truebner et al. 2005].

3.3 Patienten

Untersucht wurden drei Patientengruppen: eine gesunde Referenzgruppe (REF) sowie männliche kardiologische Patienten mit normaler und eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung (KARD).

3.3.1 Referenzgruppe (REF)

Sie bestand aus 25 gesunden freiwilligen Probanden, deren Daten an der Fachhochschule Jena aufgezeichnet wurden. Der Gesundheitszustand der Probanden wurde anamnestisch bestimmt, eine pAVK konnte durch die ABI-Messung ausgeschlossen werden.

Tab. 3.3.1: Klinische Daten der Referenzgruppe (Mw = Mittelwert, Std = Standardabweichung).

Gruppe REF	Gruppenstärke	Alter [Jahre]		BMI [kg/m ²]	
		Mw	Std	Mw	Std
<i>gesamt</i>	25	35,67	12,33	24,00	3,73
<i>männlich</i>	15	32,87	11,06	23,89	3,51
<i>weiblich</i>	10	39,88	13,51	24,17	4,24

3.3.2 Kardiologische Patientengruppe (KARD)

Sie bestand aus 65 männliche Patienten der kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums der FSU Jena im Alter zwischen 50 und 85 Jahren, von denen 12 wegen eines zu hohen Anteils an Extrasystolen (>5%) in der 30minütigen EKG Aufzeichnung für die HRV und BPV Auswertung nicht verwendet werden konnten. Diese Gruppe wurde gewählt, da sie die allgemeine Zielgruppe für den klinischen Einsatz der Erfassung der autonomen Regulation ist. Bei der Auswahl der Probanden wurden folgende Ausschlusskriterien aufgrund der Beeinflussung von HRV, BPV, PWV oder ABI bzw. deren Messbarkeit berücksichtigt, um ein möglichst homogenes Patientengut zu erhalten:

- § Aktiver Herzschrittmacher
- § Absolute Arrhythmie
- § Anteil der Extrasystolen an der Gesamtschlagzahl im aufgezeichneten EKG >5%
- § Sinusknotenerkrankung
- § AV Block Grad II oder III
- § Entzündliche oder metabolische Kardiomyopathie
- § Akute Myokarditis
- § Diabetes mellitus
- § Polyneuropathie jeglicher Genese
- § Gefäßprothesen der Aorta, A. carotis, A. iliaca und A. femoralis
- § Mönckebergsche Mediasklerose

- § Raynaud Syndrom
- § Schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Nierenerkrankungen, Leberinsuffizienz, Schilddrüsen- und Lungenerkrankungen
- § Medikamente: Amiodaron, Herzglycoside, Nitrate
- § abgelaufene strahlentherapeutische Maßnahmen im Halsbereich

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- § männliches Geschlecht
- § bekannte Ejektionsfraktion (aus Echokardiographie oder Koronarangiographie)
- § bekannter Koronarstatus
- § Präsenz von Sinusrhythmus
- § Alter zwischen 50 und 85 Jahren

Tab 3.3.2: Klinische Daten der Gruppe der kardiologischen Patienten

Gruppe KARD	gesamt	EF \geq 45%	EF < 45%
<i>Gruppenstärke</i>	53	33	20
<i>Alter [Jahre]</i>	66,98 \pm 11,03	64,45 \pm 10,36	71,37 \pm 11,03
<i>BMI [kg/m²]</i>	26,76 \pm 4,15	26,78 \pm 3,75	26,72 \pm 4,868
<i>EF [%]</i>	53,9 \pm 16,75	64,58 \pm 10,28	35,37 \pm 5,97
<i>NYHA</i>	1,73 \pm 0,89	1,3 \pm 0,73	2,47 \pm 0,61
<i>KHK</i>	40 (75%)	26 (78%)	14 (70%)
<i>pAVK</i>	27 (51%)	17 (51%)	10 (50%)
Risikofaktoren:			
<i>Raucheranamnese</i>	27 (51%)	16 (48%)	11 (55%)
<i>Hypercholesterinämie</i>	35 (66%)	22 (66%)	13 (65%)
<i>arterielle Hypertonie</i>	43 (81%)	27 (81%)	16 (80%)

Alle Patienten wurden über Zweck und Ablauf der Messungen aufgeklärt und stimmten einer freiwilligen Teilnahme zu.

Die entsprechenden Anamnesedaten eines jeden Probanden bestehend aus Alter, Größe, Gewicht und Risikofaktoren wurden direkt beim Patienten erfragt, weitere Daten wie Ejektionsfraktion, Medikation, Erkrankungen und Laborwerte aus dem Krankenblatt bzw. den Untersuchungsprotokollen der Patienten entnommen. Alle Angaben wurden hierbei in einen für jeden Patienten angelegten, anonymisierten Messbogen eingetragen, der der späteren Auswertung diene.

3.4 Messmethodik

3.4.1 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit durch das VASERA-System

Die Pulswellengeschwindigkeit, die als Index der arteriellen Gefäßsteife gilt, wird über die Zeitdifferenz zwischen Herzaktion und Ankunft der Pulswelle an Karotis und A. femoralis bzw. über die Phasenverschiebung der herznahen und herzfernen Pulskurven (s. Abbildung 6) in Bezug auf die überbrückte Gefäßlänge (Standardwerte für bestimmte Körpergrößen) bestimmt.

Das VASERA nutzt für diese Messung neben einer EKG Ableitung ein Herzschallmikrofon, das über dem Erb'schen Punkt platziert wird, um die Herzaktion, speziell den ersten (Austreibung) und zweiten Herzton (Aortenschluss) zu registrieren. Durch dessen gleichzeitige Kopplung mit Pulssensoren, die über der A. carotis und der A. femoralis aufgeklebt werden und den Blutdruckmanschetten die an jeder Extremität angebracht sind, werden die jeweiligen Pulswellenkurven aufgezeichnet, aus denen über folgende Berechnungen in zwei verschiedenen Modi eine Pulswellengeschwindigkeit für die Strecke Herz-Karotis, Karotis-Femoralis, Herz-Femoralis, Herz-Tibialis post. und Femoralis-Tibialis posterior ermittelt werden kann.

Berechnungen im PWV Mode:

$C - PWV = \frac{AC}{tc}$ <p>entspricht der Karotis PWV</p>	<p>AC = Gefäßlänge zwischen Herz und Karotispulssensor</p>
<p>-----</p> $PWV = \frac{AF \times 1,3}{t + tc}$ <p>entspricht der aortalen PWV</p>	<p>AF = Strecke zwischen Herz und Femoralispulssensor</p> <p>tc = Zeitdifferenz zwischen zweitem Herzton und Inzisur der Karotis-Pulskurve</p> <p>t = Phasendifferenz zwischen der Karotis und Femoralis Pulskurve</p>
<p>-----</p> $L - PWV = \frac{LA - LB}{TL}$ <p>entspricht der Summe der PWV von Aorta und linkem Bein</p>	<p>LB = vaskuläre Länge zwischen Aortenwurzel und Armmanschette links</p> <p>LA = vaskuläre Länge zwischen Aortenwurzel und Manschette am linken Knöchel</p> <p>TL = Zeitdifferenz zwischen Einschnitt der Blutdruckkurven von Arm und Knöchel</p>

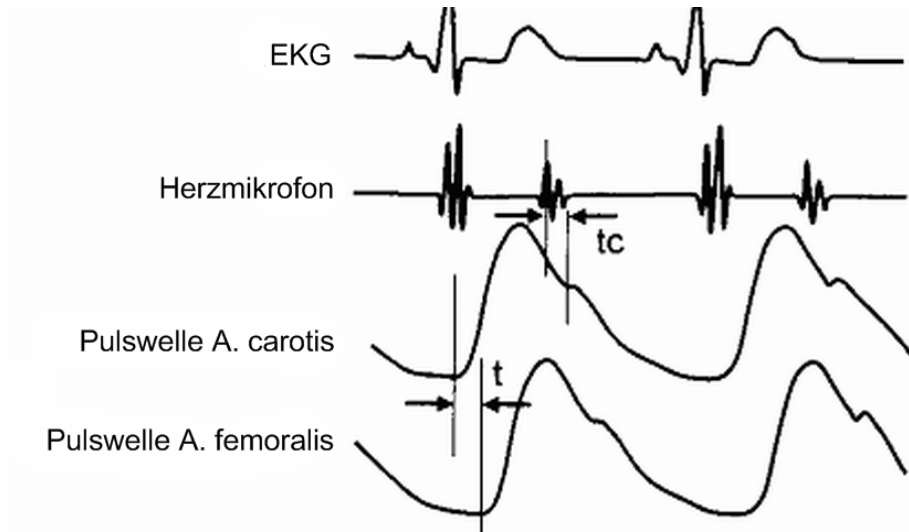


Abb. 6: Ermittlung der Zeitparameter durch das VASERA-System. [User's Guide VASERA VS-1000].

Berechnungen im CAVI Mode:

$CAVI1 = \frac{L1 + L2 + L3}{T} \times \frac{1}{k^2} \times \left(\ln \frac{Ps}{Pd} \right)$ <p>entspricht der druckkorrigierten PWV zwischen Herz und A. tibialis post.</p>	<p>L1 = Gefäßlänge zwischen Herz und Femoralis = AFx1,3</p> <p>L2 = Gefäßlänge zw. Femoralis und Kniegelenksspalt (A. poplitea)</p> <p>L3 = Gefäßlänge zw. Knie und Punkt 2cm oberhalb des Knöchels (Messpunkt A. tibialis posterior)</p> <p>ta = Phasendifferenz zwischen den Pulskurven von A. femoralis und a. tibialis post.</p>
$CAVI2 = PWV * \frac{1}{k^2} \times \left(\ln \frac{Ps}{Pd} \right)$ <p>entspricht der druckkorrigierten aortalen PWV* (s.o.)</p>	
$CAVI3 = \frac{L2 + L3}{ta} \times \frac{1}{k^2} \times \left(\ln \frac{Ps}{Pd} \right)$ <p>entspricht der druckkorrigierten PWV zwischen Femoralis und A. tibialis post.</p>	<p>$\frac{1}{k^2} \times \left(\ln \frac{Ps}{Pd} \right)$ = Korrekturfaktor für den Blutdruck</p>

Im CAVI Mode wird zusätzlich zur Messung der PWV über das Weg-Zeit-Gesetz ein Korrekturfaktor für den Blutdruck einbezogen, der eine Veränderung der PWV bei Blutdruckschwankungen korrigiert (siehe 1.3.2). Der Faktor k entspricht hierbei einer Konstanten, der multipliziert mit der gemessenen, die Compliance beschreibenden PWV und dem Logarithmus des Quotienten des systolischen (Ps) und diastolischen (Pd) Blutdrucks einen für die gemessene Person blutdruckunabhängigen CAVI Wert ergibt, der die atherosklerotischen bedingten Veränderungen besser charakterisieren soll.

Die Messungen und Berechnungen werden vom VASERA-System automatisch durchgeführt, die entsprechenden PWV und CAVI-Werte erscheinen als Geschwindigkeitsangaben in m/s auf dem Ergebnissausdruck, bzw. können später über eine serielle Schnittstelle ausgelesen werden. PWV-Werte über 9 m/s sind hierbei immer stark atheroskleroseverdächtig, während die Werte darunter in hohem Maße vom jeweiligen Lebensalter abhängen. So liegt die PWV bei gesunden Jugendlichen etwa in der Größenordnung von 4 bis 5 m/s [User's Guide VASERA VS-1000].

3.4.2 Bestimmung des ankle brachial index (ABI) durch das VASERA-System

Der zur pAVK Diagnose verwendete ABI entspricht dem systolischen Blutdruckquotienten zwischen unterer und oberer Extremität. Hierzu werden die Blutdruckmanschetten des VASERA-Systems an beiden Oberarmen sowie beiden Unterschenkeln angelegt, sodass zeitgleich die systolischen Blutdrücke aller Extremitäten oszillometrisch gemessen werden können, aus denen dann die ABI-Werte folgendermaßen berechnet werden:

$$R - ABI = \frac{\text{systolischer _ Blutdruck _ über _ rechtem _ Knöchel}}{\text{typischer _ Oberarmdruck}} = ABI _ \text{des _ rechten _ Beines}$$

$$L - ABI = \frac{\text{systolischer _ Blutdruck _ über _ linkem _ Knöchel}}{\text{typischer _ Oberarmdruck}} = ABI _ \text{des _ linken _ Beines}$$

Für die Ermittlung des typischen Oberarmblutdruckes wird der Mittelwert der systolischen Drücke von linkem und rechtem Arm verwendet bzw. bei einer Druckdifferenz zwischen den Armen von mehr als 10mmHg, der höhere der beiden Werte. Auch diese Messungen und Berechnungen werden vom VASERA-Systems übernommen und deren Ergebnisse zusammen mit der PWV ausgedruckt bzw. abgespeichert [User's Guide VASERA VS-1000].

Ist hierbei der ABI auf weniger als 0,9 erniedrigt, liegt mit annähernd 100%iger Wahrscheinlichkeit eine arterielle Verschlusskrankheit vor. Dabei entspricht der Grad der ABI Erniedrigung auch dem Schweregrad des arteriellen Verschlusses [getABI Study Group 2002]:

ABI <0,5: schwere AVK

0,5 bis < 0,9: leichte bis mittelschwere AVK

0,9 bis 1,3: normal

> 1,3: Gefäß nicht komprimierbar (z.B. Monkebergsche Mediasklerose)

3.4.3 Weitere Parameter zur Charakterisierung des peripheren Gefäßstatus

- UT: upstroke time, dieser Parameter wird durch die Anstiegsgeschwindigkeit der Pulswelle ermittelt und ist ein Marker für Gefäßstenosen (siehe Abbildung 7)
- AI: augmentation index, dieser Parameter ist ein Maß für die vaskuläre Dehnbarkeit und wird aus der Stärke des abfallenden Schenkels der Pulscurve ermittelt. Ein Anstieg der Gefäßhärte führt zu einem erhöhten AI-Wert. Der C-AI entspricht der Dehnbarkeit der Karotis (siehe Abbildung 7). $AI = P2 / P1$

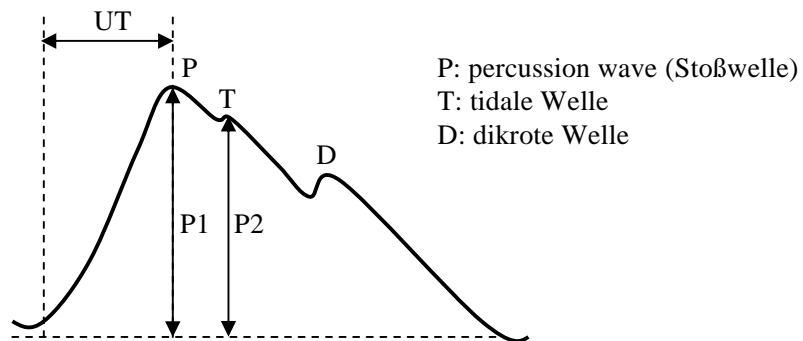


Abb. 7: AI und UT Ermittlung anhand der Pulscurve durch das VASERA-System. [User's Guide VASERA VS-1000].

3.4.4 Aufzeichnung des kontinuierlichen Blutdrucks mittels Portapres

Das Portapres2-System dient der nichtinvasiven Aufzeichnung einer kontinuierlichen Blutdruckkurve, wie sie sonst nur durch eine intraarterielle Messung zu realisieren wäre. Hierdurch ist es möglich, die Schlag-zu-Schlag Regulation des Blutdrucks zu analysieren, was für die Untersuchung der Blutdruckvariabilität unabdingbar ist.

Zur Aufzeichnung der Blutdruckkurve wird hierbei die von Peñáz entwickelte Volume Clamp Methode verwendet, bei der dynamisch durch eine Fingerdruckmanschette ein mittels Photodiode gemessener Gefäßdurchmesser einer Fingerarterie während der Systole und Diastole konstant gehalten wird. Dies führt dazu, dass der transmurale Druck zwischen Arterie und Manschette den Wert Null annimmt, sodass man den hierfür benötigten Manschettendruck dem intraarteriellen Druck gleichsetzen kann. Diese Druckdaten werden dann über die serielle Schnittstelle der Control-Unit des Portapres auf ein Notebook übertragen und dort mit einer Abtastfrequenz von 500Hz aufgezeichnet. Um die hydrostatischen Druckdifferenzen zwischen Finger und Herz auszugleichen, wird weiterhin ein Höhendifferenzmesser, der nach dem Prinzip einer Schlauchwaa-

ge arbeitet, zwischen Herz und Finger angeschlossen – hierdurch ist eine Höhenkorrektur des Druckes möglich, der sonst zu hoch gemessen würde. Des Weiteren könnten Fehler durch den sich ändernden Gefäßmuskeltonus, der eine Änderung des Gefäßdurchmessers nach sich ziehen würde, entstehen, weshalb der Gleichanteil (= konstant gehaltener Arterienradius) von Zeit zu Zeit durch eine Neukalibrierung angepasst werden muss. Dies geschieht automatisch durch Analyse von Form und Amplitude des durch die Photodiode bestimmten Plethysmogramms [TNO Finger Pressure Reference Guide, Portapres M2.0 User Manual].

3.4.5 EKG-Ableitung

Für die Analyse von HRV und BPV ist es notwendig, die Herzaktionspotentiale mittels EKG über die gesamte Messzeit zu registrieren. Dies geschieht über eine digitale elektrokardiographische Ableitung nach Frank (x,y,z Ableitung) mittels dreier bipolarer Elektroden und einer Ground Elektrode. Die Daten werden direkt über den Biosignalverstärker Porti 16 der Firma Twente Medical Systems via Lichtwellenleiterkabel an einen Rechner übertragen, wo sie mit einer Abtastfrequenz von 1600Hz aufgezeichnet werden. Der Porti 16 hat hierbei nicht nur eine Verstärkerfunktion, er ist auch für die Unterdrückung verschiedenster Störsignale (Rauschen) verantwortlich.

3.5 Messaufbau und –durchführung

Da die zu messenden Variablen der HRV und BPV zu einem gewissen Maß von äußeren Faktoren abhängig sind, wurde bei dieser Studie auf gleiche Untersuchungsbedingungen geachtet. Aus Gründen des zirkadianen und postprandialen Einflusses auf die sympathovagale Balance, wurden alle Patienten zwischen 14:30 und 17:30 Uhr, also mindestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, gemessen. Außerdem wurden die Patienten gebeten, am Tag der Untersuchung nachmittags keinen Kaffee zu sich zu nehmen. Auch die Messung selbst wurde unter gleichen Bedingungen im selben Untersuchungsraum, bei gleicher Körperlage und annähernd gleichen Temperaturen durchgeführt. Vor Beginn der Messungen wurde eine 20minütige Pause eingehalten, in der der passive Patient lediglich vom Untersucher an die Messgeräte angeschlossen wurde. Danach wurden zunächst die Messungen der Pulswellengeschwindigkeiten sowohl im PWV Mode als auch im CAVI Mode (Zeitdauer je ca. 2 Minuten) durchgeführt um die hierfür benötigten Manschetten aus Gründen der Bequemlichkeit für die folgenden Messungen lockern zu können. Direkt daran anschließend wurde eine 30minütige Messphase begonnen, in der der kontinu-

ierliche Blutdruck über das Portapres und das EKG synchronisiert aufgezeichnet wurden (s. Abbildung 8 + 9). Nach Beendigung der 30-minütigen Messung wurden nach Wiederbefestigung der Blutdruckmanschetten nochmals PWV und ABI ermittelt.

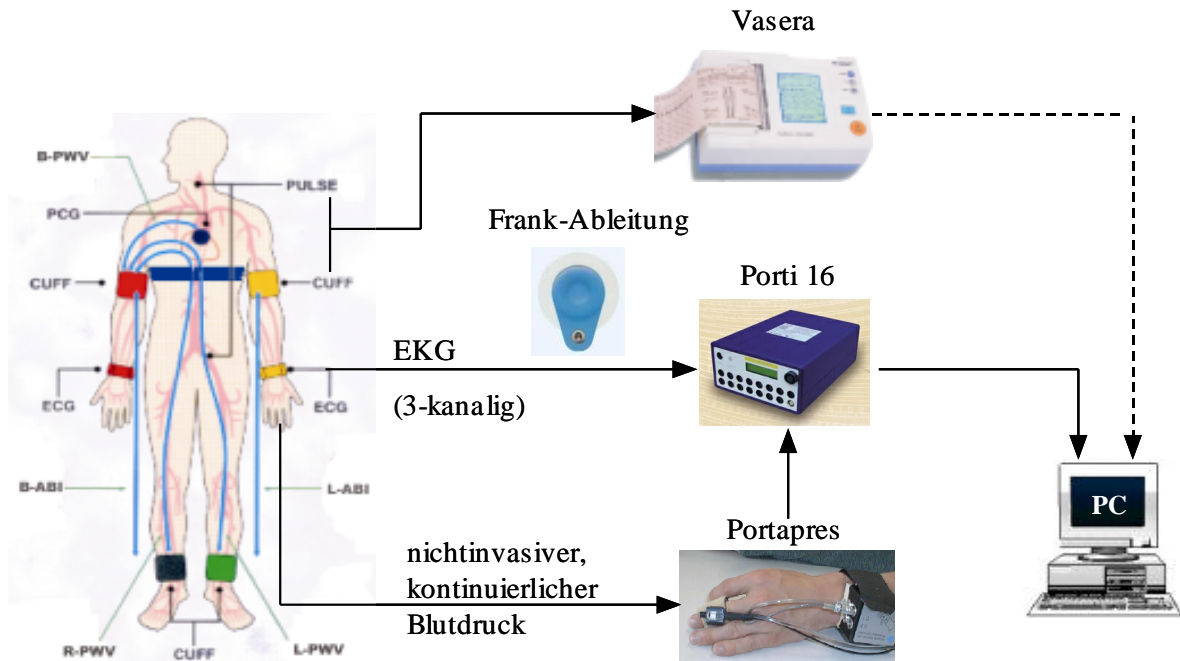


Abb. 8: Schematischer Messaufbau.



Abb. 9: Messaufbau – angeschlossener Proband.

3.6 Datenaufbereitung

Nach dem Abschluss der Messungen standen uns die kontinuierlich aufgezeichneten Daten des EKG's und des Blutdruckes sowie die einzelnen VASERA-Messungen (PWV, ABI etc) in digitaler Form zur Verfügung. Des Weiteren wurden von jedem Patienten anamnestische Daten wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Erkrankungen, Medikamente und Risikofaktoren erhoben. Bei den kardiologischen Patienten wurde der durch die Koronarangiographie ermittelten Koronarstatus und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhoben und in die Auswertung einbezogen.

3.6.1 EKG-Daten-Extraktion

Vor der Analyse der Herzfrequenzvariabilität stand zunächst die Aufgabe, die NN-Intervalle aus dem EKG zu extrahieren. Hierzu mussten zunächst die einzelnen R Potentiale des EKGs detektiert und markiert werden (s. Abbildung 10), zwischen denen später die Intervalle gemessen werden sollten. Dies geschah unter Verwendung einer automatischen Mustererkennung - „calc_tacho“ (AG Prof. Voss, FH Jena). Dieses arbeitet nach dem Prinzip des Mustervergleiches, bei dem ein typisches EKG-Potential-Muster wie eine Schablone über den gesamten Datensatz geschoben wird. Werden hierbei Signale gefunden, die in typischen Punkten wie z.B. in Anstiegen und Amplituden mit dem Muster (auch wavelet genannt) übereinstimmen, so werden diese als Potential erkannt und markiert.

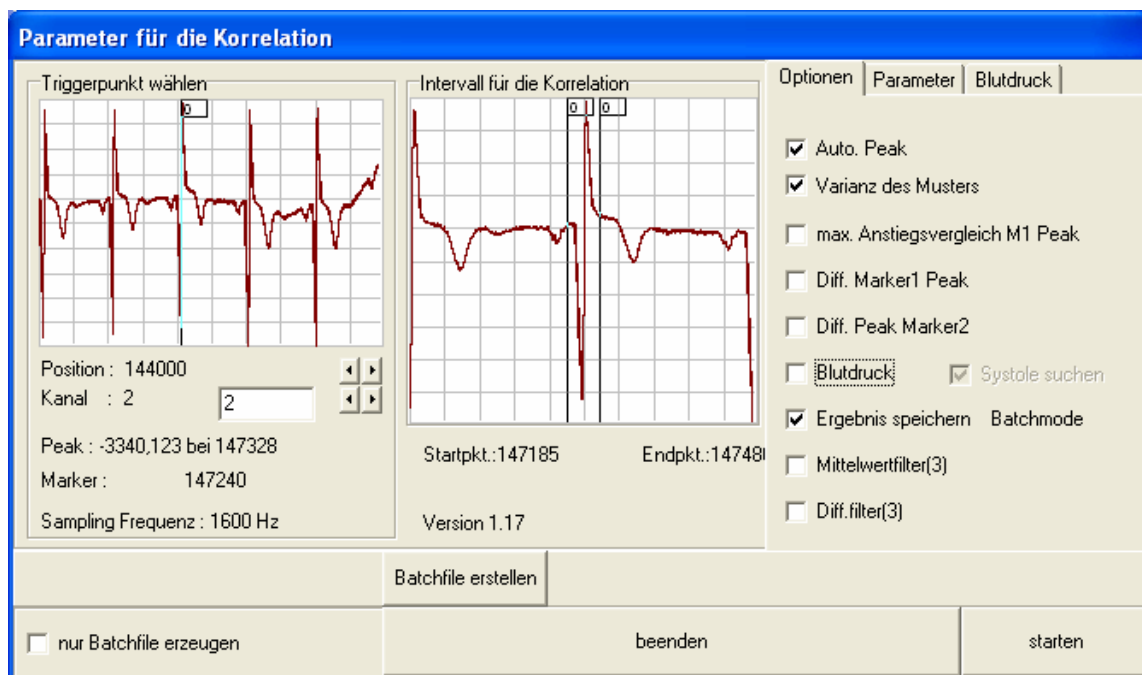


Abb. 10: Automatische Mustererkennung der R-Potentiale.

Nicht oder falsch erkannte Signale wurden im nächsten Schritt korrigiert. Hierzu wurden die in calc_tacho bearbeiteten Datensätze (Schlagmarkierungen und original EKG file) in das Programm „edit_tacho“ geladen, welches die Intervalle zwischen den detektierten R Potentialen berechnet und diese in einem Tachogramm gegen die Zeit graphisch aufrägt. Im Tachogramm fallen Fehler bei der Potentialerkennung sofort auf, denn nicht erkannte Schläge erscheinen durch eine sehr lange Intervallzeit zwischen deren erkannten Nachbarpotentialen als aus der Tachogrammkurve stark nach oben herausragende Spitzen (s. Abbildung 11), während fälschlich erkannte Potentiale als nach unten ausbrechende Spitzen dominieren. Diese Fehlerkennungen können dann ausgewählt, anhand der Originaldaten begutachtet und manuell nachmarkiert bzw. gelöscht werden.

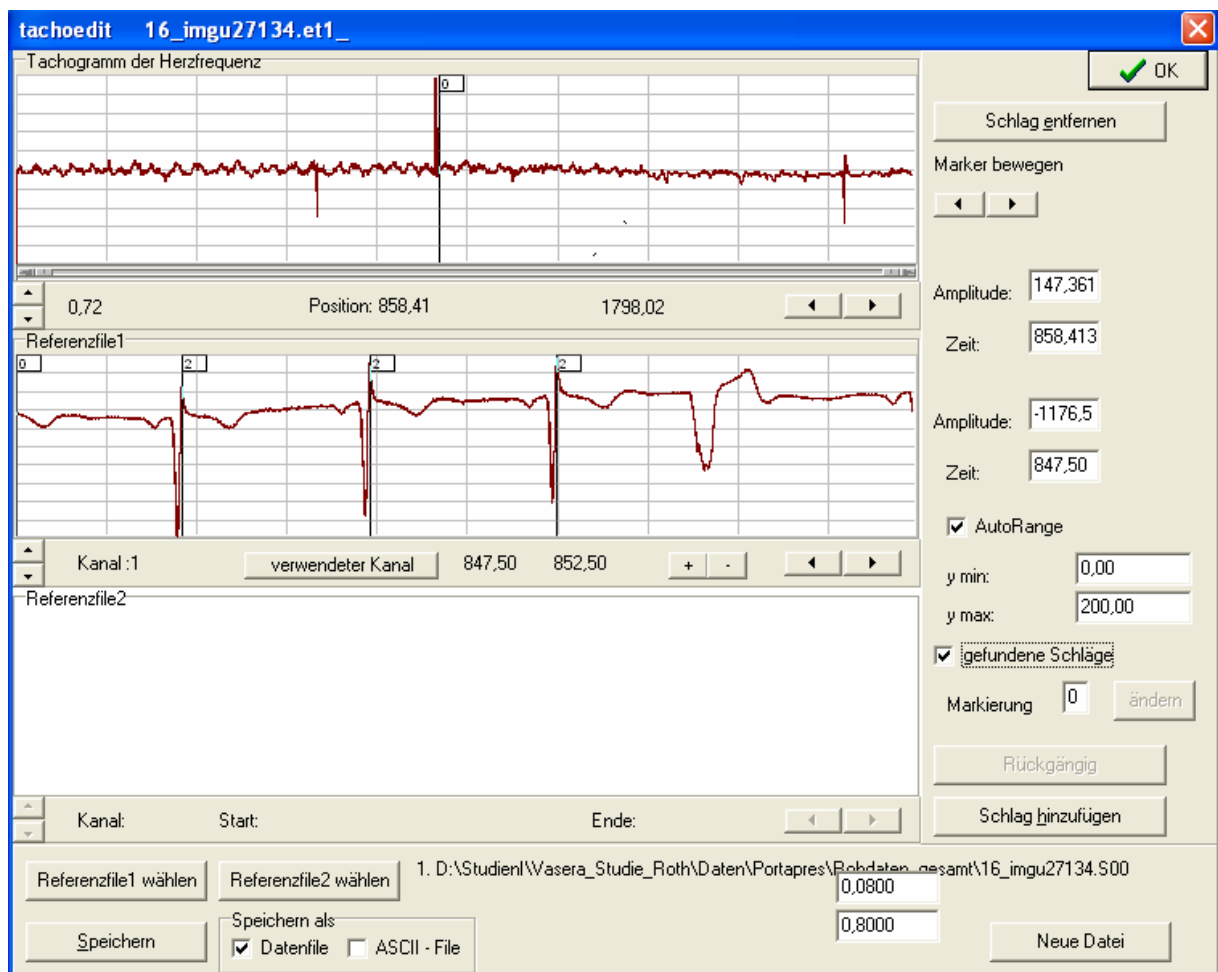


Abb. 11: Nicht erkannter Schlag im Tachogramm während der Nachkorrektur.

Um die bearbeiteten Datensätze in der nächsten Stufe, der Erkennung und Korrektur von Extrasystolen im Programm „ES_Erkennung“, verwenden zu können, mussten zunächst deren Dateiformate geändert werden. Dies geschah unter Hilfe des Programms „Ascii_Batch“.

Die weitere Analyse in „ES-Erkennung“ dient zunächst der Erkennung und Korrektur von Extrasystolen, die, da nicht vom Sinusknoten gebildet, keine für die HRV Analyse notwendigen Informationen tragen, sondern die NN-Intervalle lediglich verfälschen. Die Detektion der Extrasystolen fußt dabei auf dem Prinzip der Schwellenwertüberschreitung der NN-Intervalle. Diese sind aufgrund des zu frühen Einfalls (erst zu kurzes Intervall) und der darauf folgenden postextrasystolischen Pause (dann zu langes Intervall) für Extrasystolen sehr charakteristisch und somit für den Detektionsmechanismus gut geeignet. Als Schwellenwert wird hierbei automatisch für jedes zu prüfende Potential aus den Nachbarintervallen eine mittlere Intervallzeit plus/minus einer Abweichung von 20% berechnet und definiert. Liegen die für ein Potential gemessenen Intervalle außerhalb dieser Schwellen, so wird es als Extrasystole erkannt und eliminiert. In die hierdurch entstehende etwa zwei RR-Intervalle große Lücke wird zeitgleich ein in Intervall und Amplitude gemittelter, leicht zufällig variierender Ersatzschlag samt seiner Blutdruckkurve eingesetzt. Da dies natürlich das Ergebnis der Analyse verändert, wurden lediglich Datensätze übernommen, bei denen der Extrasystolenanteil an der Gesamtzahl der aufgezeichneten Schläge unter 5% lag.

Nachdem nun alle Herzpotentiale korrigiert waren, konnten den verschiedenen Schlägen die jeweiligen Blutdruckwerte zugeordnet werden. Diese Synchronisation zwischen EKG und Blutdruckkurven wurde ebenfalls automatisch durch das Programm ES_Erkennung durch einen zeitlichen Vergleich der systolischen Maxima mit den QRS Komplexen realisiert.

Hiermit war die Detektion und Fehlerkorrektur der NN-Intervalle für die HRV und BRS Analyse beendet. Die resultierenden NN-Intervalle wurden nun in die bereits unter 1.5.2 beschriebenen Parameter der HRV umgewandelt, die die Endergebnisse darstellten.

3.6.2 Blutdruck-Daten-Extraktion

Die Verarbeitung der Blutdruckdaten verlief größtenteils parallel mit denen der HRV, auch hier wurde zunächst in „calc_tacho“ eine Mustererkennung genutzt, um die systolischen Maxima und enddiastolischen Werte in den Blutdruckverläufen zu detektieren (s. Abbildung 12).

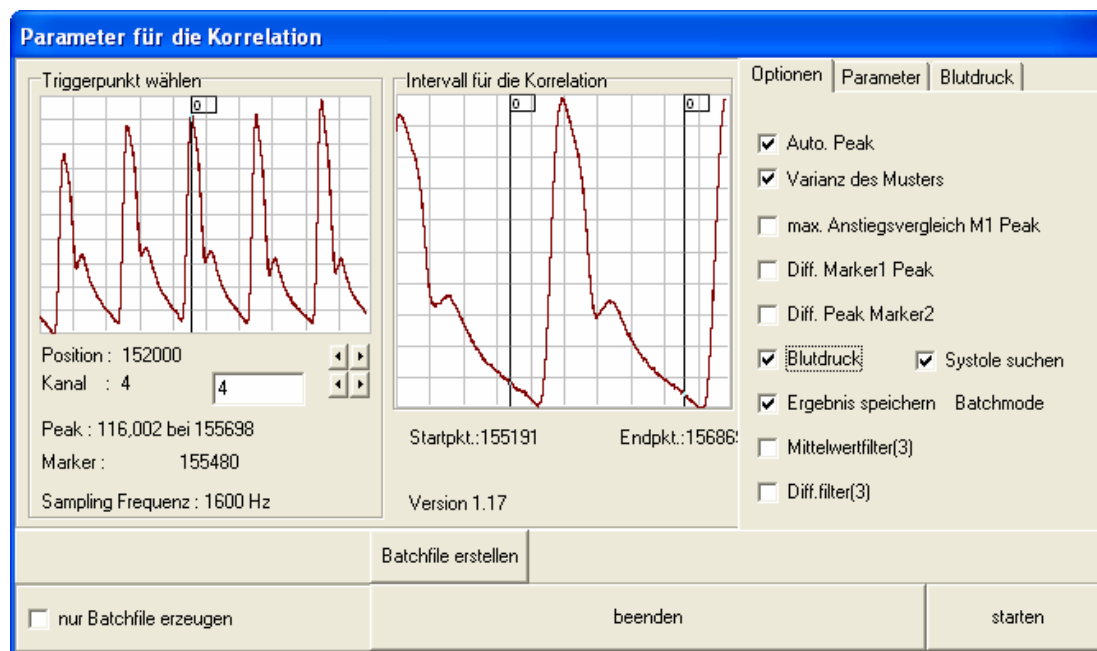


Abb. 12: Detektion der systolischen Maxima der Druckkurven.

Anschließend wurden mit dem Programm „KI_Erkennung“ die Kalibrierungsimpulse, die bei der beschriebenen Bestimmung des Gleichanteils entstanden waren, detektiert und entfernt. Hierbei kam als Prinzip der Erkennung die Wavelet Analyse (Mustererkennung) zum Einsatz, die in der Lage war, das Zeitfenster der abgelaufenen Kalibrierung in den Druckkurven zu erkennen. In dieses wurden dann ersatzweise aus Interpolation von benachbarten Systolen und Diastolen stammende Blutdruckwerte anstelle des Kalibrierungsimpulses eingesetzt.

Auch hier mussten die Dateiformate zunächst mit „Ascii_Batch“ umgewandelt werden, bevor auch sie in das Programm „ES_Erkennung“ geladen werden konnten, wo dann, wie bereits unter 3.6.1 erwähnt, gemittelte Blutdruckwerte den die Extrasystolen ersetzenden, neu eingefügten Herzpotentialen zugeordnet werden konnte. Außerdem wurden EKG und Blutdruckkurven synchronisiert.

3.7 Statistische Analyse

Nach der Datenaufbereitung lagen uns sowohl Parameter der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität als auch die Ergebnisse aus der PWV und ABI Messungen zur statistischen Auswertung vor. Die Patienten und Probanden wurden nach unterschiedlichen Kriterien in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zur Bearbeitung der Fragestellung war es notwendig, die Gruppen unter Berücksichtigung der EF nach den verschiedenen gewählten Gefäßparametern wie PWV, ABI und

KHK Grad einzuteilen. Innerhalb weiterer Untersuchungen wurden unterschiedliche Untergruppen gebildet (siehe 3.7.3).

Für die Auswertung der aufgezeichneten Daten kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung:

3.7.1 Deskriptive statistische Analyse

- Ø Das arithmetische Mittel: Das arithmetische Mittel ist als die Summe aller Werte $\sum x$, dividiert durch die Anzahl der Werte (n) definiert.
- Ø Die Standardabweichung: Die Standardabweichung s_x ist als die Wurzel der Summe der quadrierten Abweichungen aller Messwerte von ihrem arithmetischem Mittel, dividiert durch die um 1 verminderte Anzahl aller Messwerte definiert.

3.7.2 Statistische Signifikanz-Tests

- § Der *Kolmogorov-Smirnov Test* basiert auf dem *Chi-Quadrat Test* und liefert eine Aussage darüber, inwieweit eine Stichprobe (Messwerte und berechnete Parameter) innerhalb der einzelnen Gruppen normalverteilt ist. Die Bestimmung der Verteilungsform ist die Basis für die Auswahl der weiteren Tests.
- § Die Stichproben folgten keiner Normalverteilung; aus diesem Grund wurde für die Bestimmung der signifikanten Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben (Gruppen) der von der Verteilungsfunktion unabhängige Mann-Whitney-U-Test benutzt. Bei diesem Test werden den n Parameterwerten je Gruppe i Rangplätze vergeben. Es wird die Summe R der Rangplätze pro Gruppe gebildet und in U -Werte umgerechnet:

$$U_i = R_i - \frac{n_i \cdot (n_i - 1)}{2} \quad (1)$$

Die kleineren U -Werte bilden die Prüfgröße (1). Diese wird von der verwendeten Statistik-Software SPSS mit Werten einer Tabelle verglichen und die Signifikanz ermittelt. Eine Signifikanz ist durch ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gekennzeichnet, was bedeutet, dass diese Signifikanz mit 95% Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall entstanden ist, die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt nur 5%. Unterschreitet eine Signifikanz dieses Niveau, erfolgt eine Trennung der Gruppen.

Die statistische Auswertung erfolgte in oben genannter Reihenfolge unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS 12.0 für Windows der Firma SPSS Inc., Illinois, USA.

3.7.3 Gruppeneinteilung

3.7.3.1 Einteilung der Gruppe REF zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit

Um die Reproduzierbarkeit der PWV-Messungen zu überprüfen, wurden die Messwerte vor und nach der 30minütigen Blutdruck- und EKG-Aufzeichnung sowohl für die Standard-PWV-Methode als auch für die CAVI-Methode miteinander verglichen. Hierzu wurden die Messergebnisse in folgende Gruppen eingeteilt:

PWV_I: PWV-Messung nach Standard-Methode vor Beginn der 30 Minuten Messung

PWV_II: PWV-Messung nach Standard-Methode nach Ende der 30 Minuten Messung

CAVI_I: PWV-Messung nach CAVI-Methode vor Beginn der 30 Minuten Messung

CAVI_II: PWV-Messung nach CAVI-Methode nach Ende der 30 Minuten Messung

3.7.3.2 Einteilung der kardiologischen Patientengruppe (KARD)

Die kardiologischen Patienten wurden in Abhängigkeit von der EF in die Untergruppen HI^+ ($EF < 45\%$) und HI^- ($EF > 45\%$) unterteilt (siehe Abb. 13) Beide Untergruppen HI^+ und HI^- wurden wiederum hinsichtlich ihrer durchschnittlichen PWV anhand des PWV-Gruppenmedians in je eine Gruppe mit höherer ($HI^+_{PWV\uparrow}$; $HI^-_{PWV\uparrow}$) und je eine Gruppe mit niedrigerer PWV ($HI^+_{PWV\downarrow}$; $HI^-_{PWV\downarrow}$) eingeordnet. Gleiches geschah unter Verwendung der L-PWV.

Zusätzlich wurde die kardiologische Gruppe anhand ihres KHK-Grades (0 ... 3) unterteilt:

KARD_{KHK-0}: KHK – relevante Stenose ausgeschlossen

KARD_{KHK-1}: Eingefäßerkrankung

KARD_{KHK-2}: Zweigefäßerkrankung

KARD_{KHK-3}: Dreigefäßerkrankung

Der Status der Herzkranzgefäße basierte auf den Ergebnissen einer Koronarangiographie.

Des Weiteren erfolgte eine Auftrennung nach dem Vorhandensein einer pAVK, einer Markererkrankung der Atherosklerose, anhand des gemessenen ABI in:

$HI^-_{ABI>0,9}$ EF>45% ohne pAVK

$HI^-_{ABI<0,9}$ EF>45% mit pAVK

$HI^+_{ABI>0,9}$ EF<45% ohne pAVK

$HI^+_{ABI<0,9}$ EF<45% mit pAVK

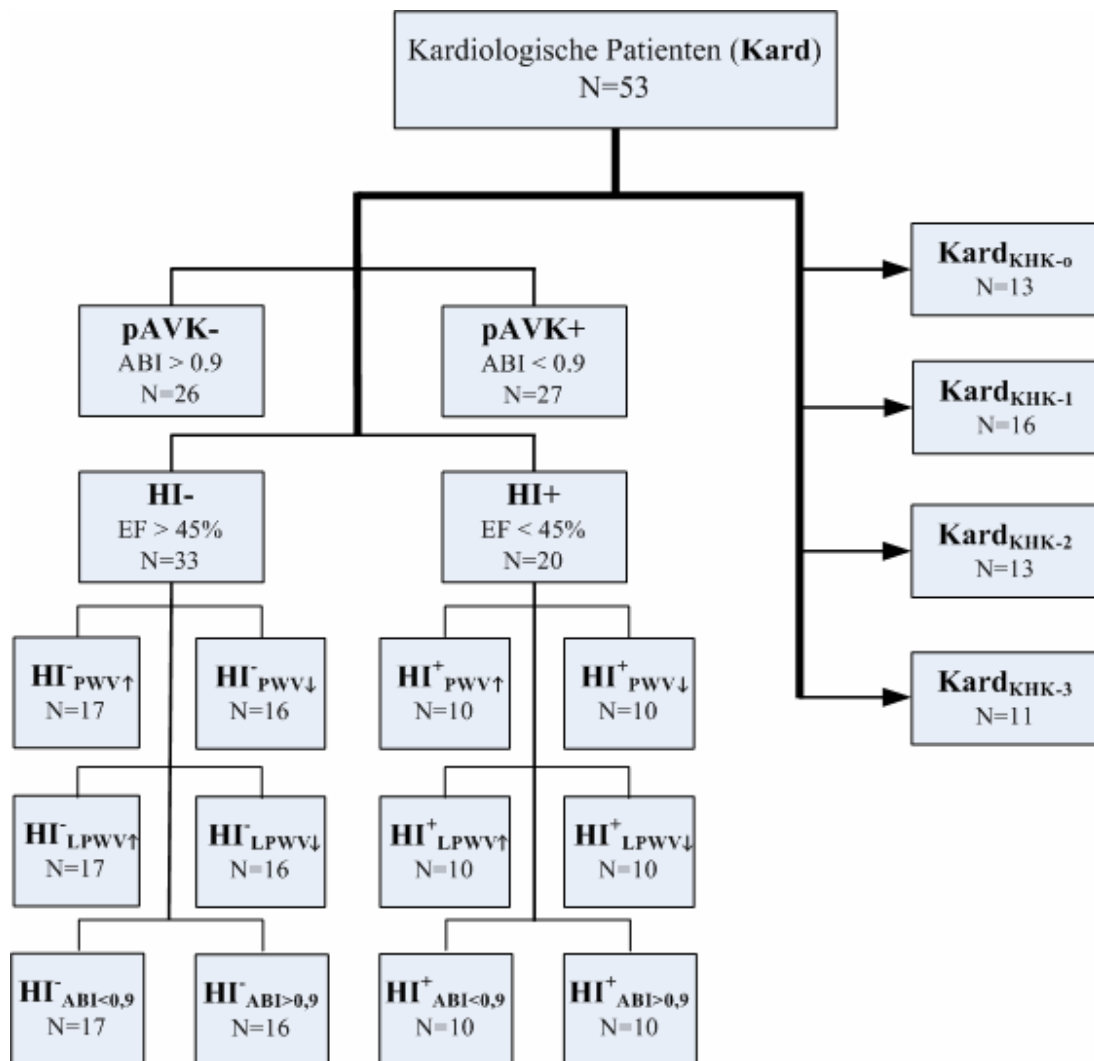


Abb. 13: Aufteilung der Gruppe KARD in die verschiedenen untersuchten Subgruppen.

3.7.4 Durchgeführte Tests:

3.7.4.1 Reproduzierbarkeit

Vergleich der PWV-Messungen vor und nach 30minütigen EKG- und Blutdruckaufzeichnung unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests:

- a. PWV_I versus PWV_II
- b. CAVI_I versus CAVI_II

Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der PWV (CAVI und Standard-Methode) vor und nach 30 Minuten Messung unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests:

- c. PWV_I versus CAVI_I
- d. PWV_II versus CAVI_II

3.7.4.2 Vergleich REF mit KARD

Weiterhin erfolgte ein Vergleich des männlichen Anteils der Referenzgruppe mit der Gruppe KARD hinsichtlich der PWV, der HRV und der BPV zur Überprüfung der Messgenauigkeit und Einschätzung der Gruppenunterschiede.

3.7.4.3 Vergleich der kardiologischen Subgruppen

Vergleich innerhalb der Gruppe KARD zur Testung des Einflusses einer pAVK (a) oder koronaren Herzerkrankung (b) auf die HRV und BPV. Weiterhin Untersuchung der eventuellen Auswirkung einer erhöhten Gefäßsteifigkeit (c+d) und eines arteriellen Verschlusses (e) auf die autonome Regulation nach Aufteilung anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

- a) Vergleich der Patienten der Gruppe KARD mit $ABI \geq 0,9$ und $ABI < 0,9$
- b) Vergleich zwischen $KARD_{KHK-}$ und $KARD_{KHK+}$
- c) Vergleich zwischen $HI_{PWV\uparrow}^{+}$ und $HI_{PWV\downarrow}^{+}$ sowie zwischen $HI_{PWV\uparrow}^{-}$ und $HI_{PWV\downarrow}^{-}$
- d) Vergleich zwischen $HI_{L-PWV\uparrow}^{+}$ und $HI_{L-PWV\downarrow}^{+}$ sowie zwischen $HI_{L-PWV\uparrow}^{-}$ und $HI_{L-PWV\downarrow}^{-}$
- e) Vergleich zwischen $HI_{ABI < 0,9}^{+}$ und $HI_{ABI > 0,9}^{+}$ sowie zwischen $HI_{ABI \geq 0,9}^{-}$ und $HI_{ABI < 0,9}^{-}$

4 Ergebnisse

4.1 Reproduzierbarkeit

Vergleich der unterschiedlichen VASERA-Messmodi zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Tab. 5: Vergleich der VASERA Messmodi untereinander sowie zu verschiedenen Zeitpunkten (univariate exakte zweiseitige Signifikanzen)

Parameter	PWV_I vs. PWV_II	CAVI_I vs. CAVI_II	PWV_I vs. CAVI_I	PWV_II vs. CAVI_II
<i>Cavi</i>	-	0,879	-	-
<i>Systolic</i>	0,715	0,582	0,776	0,921
<i>Diastolic</i>	0,366	0,747	0,787	0,592
<i>R-ABI</i>	0,463	0,687	0,880	0,616
<i>L-ABI</i>	0,786	-	-	-
<i>HR</i>	0,693	0,755	0,651	0,869
<i>PWV</i>	0,449	0,727	0,597	0,321
<i>PWV*</i>	0,414	0,540	0,106	0,390
<i>B-PWV</i>	0,691	-	-	-
<i>LB-PWV</i>	0,645	-	-	-
<i>R-PWV</i>	0,257	-	-	-
<i>L-PWV</i>	0,952	-	-	-

Zwischen den unterschiedlichen Messmethoden konnten bei keinem Parameter signifikante Unterschiede festgestellt werden. Beide Messmethoden – PWV-Standard und CAVI - liefern ähnliche Ergebnisse. Die Messergebnisse dieser Methoden können daher miteinander verglichen werden. Der Zeitpunkt der Messung im Rahmen der Datenaufzeichnung hat keinen Einfluss auf die Messergebnisse. Zwischen der Messung vor (I) und nach (II) der 30minütigen EKG- und Blutdruckaufzeichnung bestehen keinerlei signifikante Unterschiede (siehe Tab. 5). Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse konnte somit bestätigt werden.

Da der CAVI mit der originalen PWV Messung vergleichbar war, jedoch während der Validierungsmessungen noch nicht zur Verfügung stand, wurde sich bei den folgenden Untersuchungen primär auf die originale Messmethode der PWV Bestimmung bezogen. Des Weiteren ermöglicht diese gebräuchlichere Methode einen besseren Vergleich mit anderen Untersuchungen.

4.2 Vergleich der gesunden Referenzgruppe mit den kardiologischen Patienten

Tab. 6: Vergleich des männlichen Anteils der Referenzgruppe (REF) mit den kardiologischen Patienten (KARD);

Parameter		Signifikanz	REF (N=15)		KARD (N=53)	
			MW	STD	MW	STD
Vasera / klin. Daten	Age	0.0000	31.87	10.84	66.98	11.03
	BMI	0.0121	23.89	3.51	26.76	4.15
	R-ABI	0.0001	1.06	0.06	0.98	0.26
	L-ABI	0.0071	1.03	0.08	0.94	0.19
	PWV	0.0000	4.92	1.27	7.03	2.02
	R-PWV	0.0019	11.47	1.10	14.09	4.27
	L-PWV	0.0005	11.46	1.02	14.18	2.30
	C-AI	0.0000	1.49	2.53	1.36	0.49
	RA-UT	0.0852	141.33	14.12	182.29	49.92
	LA-UT	0.0426	139.00	13.28	174.40	30.88
HRV	sdNN	0.0511	53.78	19.02	47.79	38.93
	rmssd	0.5843	38.98	23.83	33.40	29.49
	pNN50	0.0109	0.20	0.21	0.10	0.16
	renyi025	0.0354	5.11	0.42	4.72	0.83
	Shannon	0.1000	4.68	0.49	4.14	0.97
	ULF	0.0057	103.06	63.56	117.69	253.01
	LF	0.0260	199.73	155.88	222.17	575.92
	HF	0.0008	170.55	184.20	108.22	260.55
	LF/HF	0.1133	2.75	2.46	3.30	4.06
	LFN	0.0000	0.62	0.20	0.65	0.20
	FWShannon	0.0003	3.24	0.48	2.39	0.60
	Forbword	0.0048	20.20	13.32	32.94	14.96
	FWRenyi025	0.0001	3.66	0.35	3.19	0.48
systolische BPV	s_rmssd	0.6739	2.69	0.82	3.85	2.26
	s_renyi025	0.0396	2.93	0.40	3.24	0.57
	s_Shannon	0.1615	2.52	0.42	2.65	0.51
	s_ULF	0.4768	2.55	2.36	4.88	5.47
	s_LF	0.3958	2.70	1.92	3.19	5.32
	s_HF	0.1098	0.60	0.42	1.04	1.56
	s_LF/HF	0.4307	5.34	2.78	4.22	3.33
	s_LFN	0.2946	0.80	0.11	0.73	0.17
	s_FWShannon	0.0037	2.63	0.26	2.76	0.35
	s_Forbword	0.0270	37.27	3.43	29.49	9.75
	s_FWRenyi025	0.0001	3.18	0.16	3.43	0.25
diastolische BPV	d_rmssd	0.8724	1.44	0.39	1.80	0.78
	d_renyi025	0.0401	2.12	0.31	2.23	0.49
	d_Shannon	0.9054	1.65	0.35	1.66	0.45
	d_ULF	0.0027	0.67	0.74	1.52	2.47
	d_LF	0.1470	0.96	0.57	0.53	0.40
	d_HF	0.0033	0.12	0.10	0.17	0.14
	d_LF/HF	0.5737	9.99	6.83	4.17	3.17

d_LFN	0.8603	0.88	0.07	0.74	0.15
d_FWShannon	0.0118	2.72	0.24	2.65	0.62
d_Forword	0.0354	33.87	6.19	27.47	12.84
d_FWRenyi025	0.7185	3.29	0.19	3.38	0.72

Beim univariaten Vergleich der Gruppen REF (männlicher Anteil) und KARD wird ersichtlich, dass sich die gesunden Probanden in allen Parameterdomänen deutlich von den kardiologischen Patienten abgrenzen. Die kardiologischen Patienten zeichnen sich, wie zu erwarten, durch eine verminderte HRV aus. Dies wird z.B. an der verminderten PNN50 deutlich – welcher zeigt, dass kardiologischen Patienten einen signifikant geringeren Anteil an höheren Variabilitäten in der Herzschlagfolge besitzen. Gleiches ist auch aus der Abnahme des Entropieparameters Renyi025 ersichtlich.

Diese Unterschiede in der autonomen Regulation zeigten sich ebenfalls in der Blutdruckvariabilität, die bei den kardiologischen Patienten erhöht ist. Hier kommt es beispielsweise zu einem Anstieg der oben genannten Entropieparameter – die Blutdruckschwankungen sind also höher als bei Personen der gesunden Referenzgruppe.

Weiterhin unterscheidet sich die kardiologische Patientengruppe hochsignifikant in allen gemessenen Gefäßparametern – die erhöhte PWV und der erhöhte C-AI zeigen eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, der erniedrigte ABI sowie der erhöhte UT weisen auf Gefäßstenosen hin.

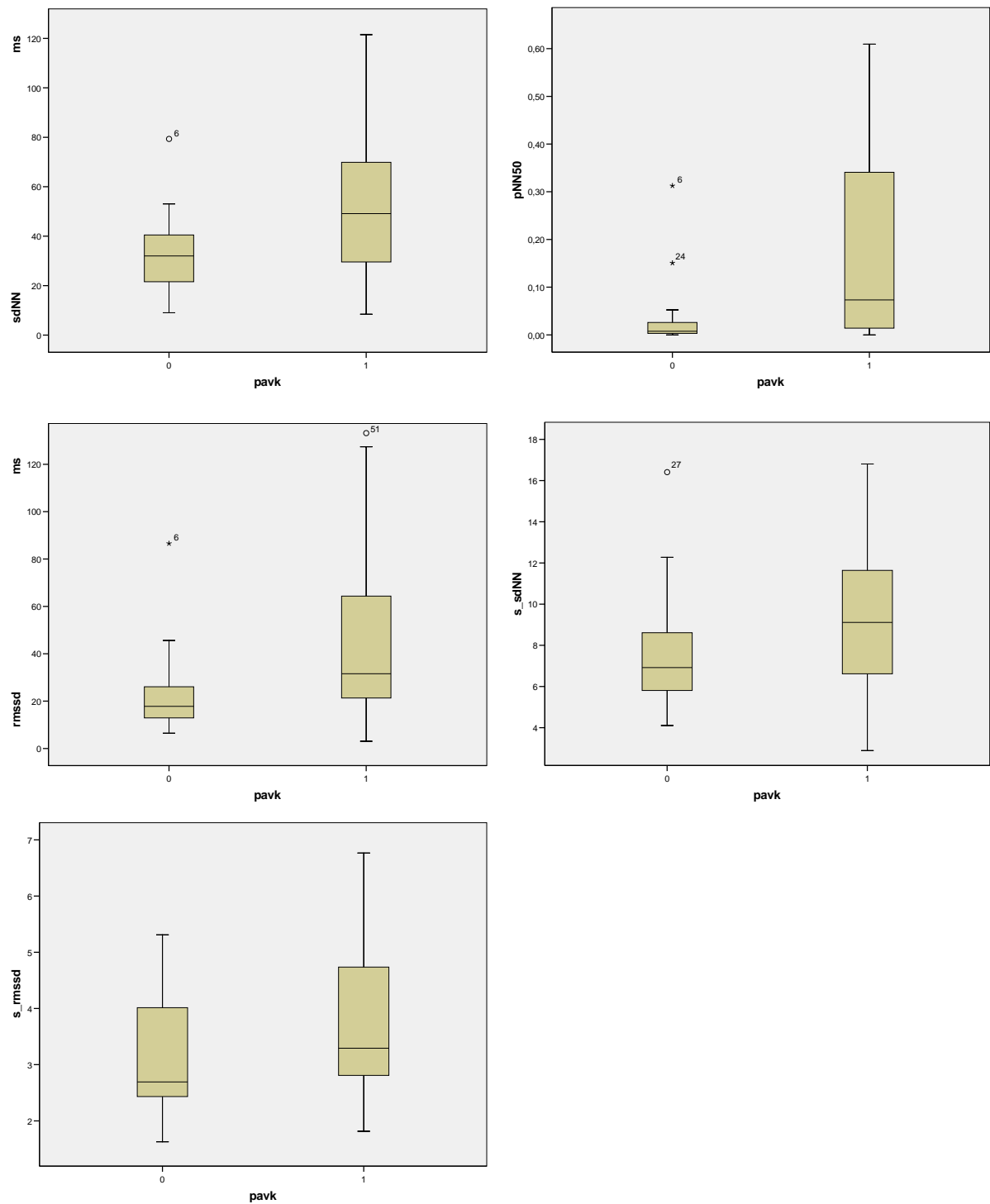
Da das durchschnittliche Alter der REF Gruppe weit unter dem der KARD Gruppe liegt, ist die Aussagekraft des Einflusses auf die autonome Regulation und PWV begrenzt, das Ergebnis kann durch hohen Altersunterschied lediglich ein Hinweis auf die Richtigkeit der Messverfahren und der erwähnten Grundlagen sein.

4.3 Einfluss einer pAVK auf die HRV und BPV

Tab. 7: Vergleich von kardiologischen Patienten mit (ABI<0,9) und ohne pAVK (ABI≥0,9)

Parameter		Signifikanz	ABI>0,9 (N=26)		ABI<0,9 (N=27)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,9707	67,20	10,10	66,78	12,01
	BMI	0,3318	26,31	4,08	27,20	4,25
	EF	0,7904	54,60	18,82	53,26	14,92
	NYHA	0,5622	1,68	0,85	1,78	0,93
	ACEHemmer	0,3372	0,84	0,37	0,93	0,27
	ßBlocker	0,4057	0,76	0,44	0,85	0,36
	CaAntagonist	0,1906	0,04	0,20	0,15	0,36

VASERA Daten	R-ABI	0,0000	1,16	0,11	0,81	0,24
	L-ABI	0,0000	1,08	0,12	0,80	0,15
	PWV	0,3509	6,98	2,35	7,07	1,69
	PWV*	0,7492	7,58	2,28	7,05	2,18
	R-PWV	0,1521	14,92	4,07	13,29	4,39
	L-PWV	0,2504	14,72	2,72	13,66	1,72
	LA-UT	0,0025	161,44	24,41	187,36	31,65
HRV	meanNN	0,5713	912,99	159,26	935,21	215,59
	sdNN	0,0183	33,39	14,34	60,59	48,69
	rmssd	0,0149	22,40	16,78	43,18	34,82
	pNN50	0,0021	0,03	0,07	0,16	0,19
	renyi025	0,0070	4,43	0,52	4,98	0,98
	Shannon	0,0108	3,79	0,69	4,44	1,08
	LF	0,0142	53,94	94,83	371,72	761,93
	HF	0,0066	39,40	92,83	169,39	338,64
	LF/HF	0,6506	2,99	2,92	3,58	4,90
	LFN	0,6506	0,62	0,23	0,67	0,17
	FWShannon	0,0761	2,24	0,44	2,53	0,69
	FWRenyi025	0,0224	3,05	0,33	3,32	0,55
systolische BPV	s_sdNN	0,0435	7,53	2,85	9,72	4,28
	s_rmssd	0,0644	3,16	1,04	4,45	2,84
	s_renyi025	0,0157	3,05	0,46	3,40	0,62
	s_Shannon	0,0475	2,52	0,46	2,76	0,54
	s_LF	0,1683	2,08	1,72	4,17	7,05
	s_HF	0,0761	0,59	0,48	1,44	2,03
	s_LF/HF	0,8062	4,67	4,06	3,82	2,53
	s_LFN	0,8062	0,74	0,16	0,71	0,18
	s_FWShannon	0,4969	2,73	0,31	2,79	0,39
	s_wpsum02	0,0066	0,41	0,15	0,30	0,16
	s_plvar10	0,0700	0,96	0,05	0,91	0,12
	s_plvar20	0,0025	0,99	0,02	0,58	0,49
	s_FWRenyi025	0,0330	3,36	0,24	3,50	0,24
diastolische BPV	d_sdNN	0,7175	3,80	1,09	4,20	1,93
	d_rmssd	0,9840	1,71	0,57	1,87	0,93
	d_renyi025	0,7199	2,25	0,36	2,21	0,58
	d_Shannon	0,7484	1,68	0,33	1,65	0,55
	d_LF	0,8407	0,52	0,34	0,54	0,45
	d_HF	0,5599	0,17	0,12	0,17	0,16
	d_LF/HF	0,7326	4,29	3,97	4,07	2,42
	d_LFN	0,7326	0,74	0,15	0,75	0,15
	d_FWShannon	0,7341	2,54	0,84	2,76	0,31
	d_Forward	0,0377	31,50	13,87	23,89	10,90
	d_wpsum02	0,0455	0,43	0,24	0,30	0,18
	d_FWRenyi025	0,0591	3,17	1,00	3,56	0,21



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit verschiedener Parameter der HRV und BPV vom Vorhandensein einer pAVK (0=nicht vorhanden, 1=vorhanden)

In die Gruppe $ABI < 0,9$ wurden alle Patienten eingeteilt, die in mindestens einem Bein einen ABI von unter 0,9 und somit eine pAVK besaßen. Dies schlägt sich auch in einem hochsignifikant vergrößerten UT Wert nieder, welcher ebenfalls ein Stenoseparameter ist, jedoch völlig anders,

über die Analyse der Pulswellenform, ermittelt wird (s. 3.4.3). Innerhalb des Alters, des BMIs, des NYHA Stadiums, der EF und der Medikation unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant von einander – ein Einfluss dieser Faktoren ist somit unwahrscheinlich.

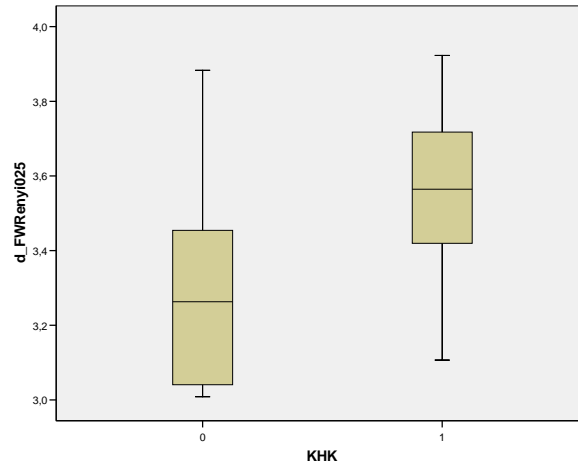
Bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit findet sich eine signifikante Steigerung der HRV und BPV, ausgedrückt sowohl durch die von der Task Force empfohlenen Standardparameter (z.B. sdNN, pNN50 oder rmssd), als auch durch die Parameter der Entropie und symbolischen Dynamik (z.B. Renyi025 und FWRenyi025). Im Frequenzbereich ist zudem ein Anstieg der des autonomen Tonus zu erkennen, HF und LF sind gegenüber der Patientengruppe ohne pAVK signifikant erhöht.

4.4 Einfluss der KHK auf HRV und BPV

Tab. 8: Vergleich von autonomer Regulation und Gefäßparametern zwischen Patienten mit und ohne KHK

Parameter		Signifikanz	KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,4214	64,62	10,70	67,77	11,16
	BMI	0,2099	28,32	5,07	26,23	3,72
	EF	0,6492	55,15	18,15	53,49	16,49
	NYHA	0,0361	1,23	1,09	1,90	0,75
	ACEHemmer	0,1365	0,77	0,44	0,92	0,27
	ßBlocker	0,6874	0,77	0,44	0,82	0,39
	CaAntagonist	0,7880	0,08	0,28	0,10	0,31
VASERA Daten	R-ABI	0,0810	1,06	0,33	0,95	0,23
	L-ABI	0,0583	1,04	0,19	0,91	0,19
	PWV	0,6813	7,12	1,50	7,00	2,19
	PWV*	0,4249	7,45	1,21	7,27	2,48
	R-PWV	0,4115	14,69	3,51	13,88	4,53
	L-PWV	0,5889	14,50	2,55	14,07	2,24
	LA-UT	0,0586	160,08	25,25	179,43	31,39
HRV	sdNN	0,8243	43,92	31,30	48,98	41,28
	rmssd	0,9646	31,26	24,60	34,06	31,10
	pNN50	0,5785	0,09	0,16	0,10	0,16
	renyi025	0,6252	4,60	0,86	4,76	0,83
	Shannon	0,5637	3,97	1,05	4,19	0,95
	LF	0,9646	108,05	138,61	257,29	652,29
	HF	0,6095	61,94	86,87	122,46	293,70
	LF/HF	0,4912	5,12	7,12	2,74	2,39
	LFN	0,4912	0,66	0,26	0,64	0,18
	FWShannon	0,4503	2,29	0,54	2,43	0,62
	FWRenyi025	0,5196	3,13	0,46	3,21	0,49

systolische BPV	s_sdNN	0,7728	8,86	3,92	8,64	3,82
	s_rmssd	0,8590	3,95	2,56	3,81	2,19
	s_renyi025	0,9646	3,28	0,62	3,22	0,57
	s_Shannon	0,7728	2,70	0,54	2,64	0,51
	s_LF	0,6894	2,78	2,70	3,31	5,93
	s_HF	0,8765	0,91	1,04	1,09	1,69
	s_LF/HF	0,8940	4,33	3,53	4,18	3,31
	s_LFN	0,8940	0,75	0,13	0,72	0,19
	s_FWShannon	0,2865	2,63	0,26	2,80	0,36
	s_FWRenyi025	0,2220	3,35	0,21	3,46	0,25
diastolische BPV	d_sdNN	0,7659	3,68	0,59	4,10	1,77
	d_rmssd	0,6732	1,66	0,61	1,84	0,82
	d_renyi025	0,8416	2,26	0,35	2,22	0,52
	d_Shannon	0,8765	1,66	0,31	1,66	0,49
	d_LF	0,7284	0,54	0,32	0,53	0,42
	d_HF	0,5516	0,15	0,13	0,17	0,15
	d_LF/HF	0,1433	4,65	1,92	4,05	3,43
	d_LFN	0,1433	0,80	0,08	0,73	0,16
	d_FWShannon	0,0721	2,22	1,06	2,79	0,32
	d_Forward	0,0041	37,00	15,53	24,54	10,47
	d_wpsum02	0,0067	0,54	0,28	0,31	0,17
	d_FWRenyi025	0,0027	2,79	1,33	3,56	0,20



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit eines Entropieparameters der diastolischen Variabilität vom Vorhandensein einer KHK (0=nicht vorhanden, 1=vorhanden)

Die gegenübergestellten Gruppen sind in Alter, BMI, Medikation und EF vergleichbar. Im NY-HA-Stadium unterscheiden sie sich hingegen signifikant. Die kardiologischen Patienten die an einer koronaren Herzkrankheit litten, zeigten gegenüber jenen, bei denen diese durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen war, einen tendenziell erniedrigten ABI bzw. eine erhöhte UT als Ausdruck von Gefäßstenosen der unteren Extremitäten. Damit bestätigen sich auch hier die Ergebnisse der getABI Studie, in denen eine pAVK stark mit einer KHK assoziiert war [Tram-

pisch 2002]. Von den 40 KHK Patienten war bei 58% ebenfalls eine pAVK mittels ABI Messung nachweisbar.

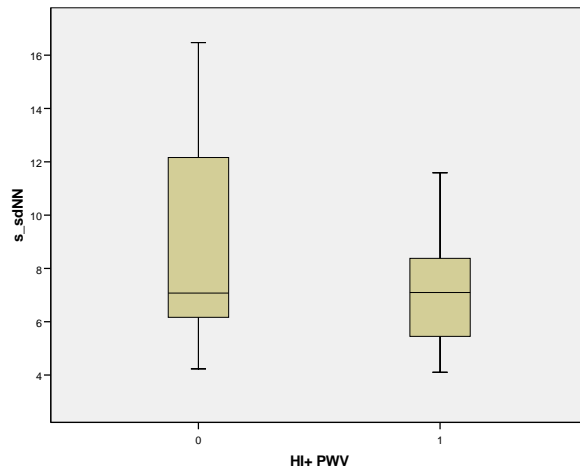
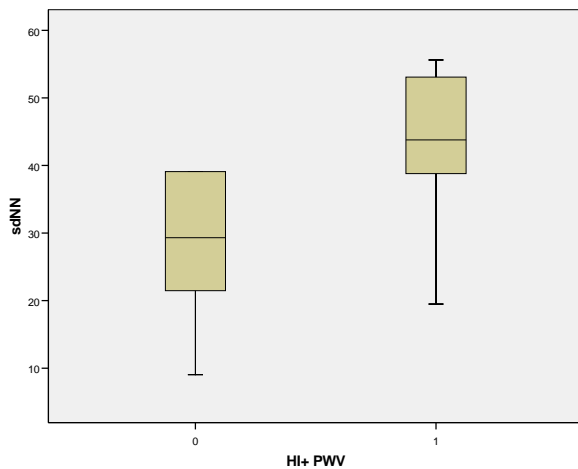
Die Standardparameter der Task Force unterscheiden sich zwischen den Patientengruppen mit und ohne KHK nicht signifikant voneinander. Auffällig ist jedoch ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Parametern der Entropie bzw. der symbolischen Dynamik innerhalb der diastolischen Blutdruckvariabilität, ausgedrückt z.B. durch den Anstieg des FWRenyi025 und Abfalls des Forbword Parameters.

4.5 Vergleich von KARD mit hoher und niedriger PWV unter Beachtung der EF

Tab. 9: Vergleich herzinsuffizienter Patienten (EF<45%) mit höherer und niedrigerer PWV, der Trennwert entspricht dem Median (6,8m/s)

Parameter		Signifikanz	HI+: M - Median			
			PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,3465	72,33	12,00	70,50	10,66
	BMI	0,1112	24,59	3,77	28,64	5,09
	EF	0,3892	34,22	5,63	36,40	6,38
	NYHA	0,6777	2,56	0,53	2,40	0,70
	ACEHemmer	0,1250	0,78	0,44	1,00	0,00
	ßBlocker	0,0528	0,67	0,50	1,00	0,00
	CaAntagonist	0,2918	0,11	0,33	0,00	0,00
VASERA Daten	R-ABI	0.5656	1.01	0.24	1.06	0.20
	L-ABI	0.8057	0.92	0.22	0.87	0.13
	PWV	0.0002	5.46	1.05	8.44	1.33
	PWV*	0.0134	6.58	0.85	8.19	3.30
	R-PWV	0.4142	12.85	4.29	14.57	2.20
	RA-UT	0.8382	181.78	33.55	180.45	47.20
	LA-UT	0.9349	179.78	30.96	177.10	27.43
HRV	sdNN	0.1914	34.89	23.26	44.61	17.35
	rmssd	0.3272	24.64	17.63	36.21	24.07
	pNN50	0.4142	0.02	0.02	0.10	0.14
	renyi025	0.2207	4.45	0.77	4.77	0.64
	Shannon	0.1914	3.66	1.08	4.27	0.63
	LF	0.2207	51.58	63.44	109.08	140.99
	HF	0.1651	20.16	16.30	96.41	133.51
	LF/HF	0.8703	2.18	2.04	2.02	1.71
	LFN	0.8703	0.53	0.29	0.58	0.19
	Forbword	0.6524	40.44	5.66	32.30	17.33
	FWRenyi025	0.6831	3.08	0.34	3.25	0.53

systolische BPV	s_sdNN	0.4142	9.38	4.58	7.32	2.34
	s_rmssd	0.4142	4.48	2.78	2.99	0.64
	s_renyi025	0.2530	3.26	0.52	3.04	0.43
	s_Shannon	0.4624	2.65	0.52	2.44	0.38
	s_LF	1.0000	5.21	11.96	1.42	0.96
	s_HF	0.3691	1.98	3.18	0.56	0.44
	s_LF/HF	0.4624	3.03	2.82	3.43	2.03
	s_LFN	0.4624	0.63	0.23	0.70	0.20
	s_Forword	0.2049	26.11	11.11	31.50	8.09
	s_FWRenyi025	0.4142	3.50	0.28	3.40	0.24
diastolische BPV	d_sdNN	0.3284	3.30	1.12	4.07	1.69
	d_rmssd	0.9292	1.46	0.32	1.58	0.51
	d_renyi025	0.8703	2.17	0.53	2.24	0.38
	d_Shannon	0.6242	1.60	0.52	1.69	0.37
	d_LF	0.2481	0.35	0.18	0.28	0.19
	d_HF	0.9292	0.10	0.03	0.12	0.09
	d_LF/HF	0.8590	3.90	2.54	3.20	1.84
	d_LFN	0.8590	0.75	0.10	0.70	0.19
	d_FWShannon	0.6831	2.46	0.95	2.69	0.37
	d_Forword	0.5948	29.11	14.42	29.40	7.71
	d_FWRenyi025	0.1651	3.19	1.20	3.44	0.19



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit ausgewählter Parameter der HRV und BPV von der Höhe der aortalen Wandsteifigkeit ausgedrückt durch die Pulswellengeschwindigkeit (0=PWV<M, 1=PWV>M) bei herzinsuffizienten Patienten

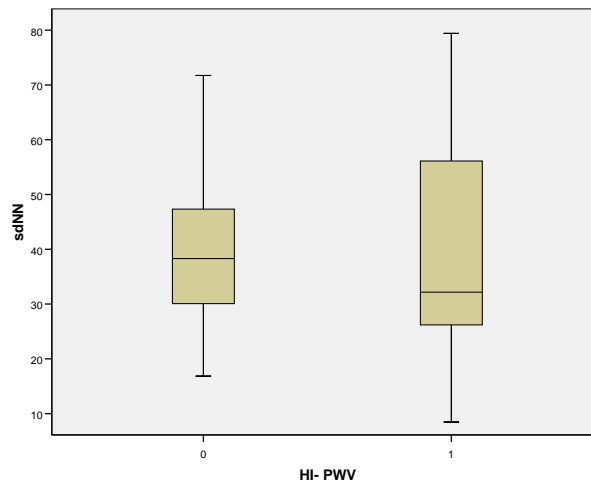
Die zwei Gruppen mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung sind in Medikation und klinischen Daten (Alter, BMI, NYHA, EF) vergleichbar. Die Gruppe der Patienten mit erhöhter aortalen PWV unterscheidet sich von jener mit einer geringeren aortalen PWV innerhalb der ermittelten Parameter der autonomen Regulation nicht signifikant.

Ein signifikanter Einfluss der aortalen Gefäßsteifigkeit auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität ist somit nicht nachweisbar.

Tab. 10: Vergleich nicht herzinsuffizienter Patienten mit höherer und niedrigerer PWV, der Trennwert entspricht dem Median (6,6m/s)

Parameter		Signifikanz	HI: M - Median			
			PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,6653	65,19	11,00	63,76	10,02
	BMI	0,1051	25,78	3,88	27,79	3,44
	EF	0,8708	64,13	10,86	65,00	10,02
	NYHA	0,9372	1,31	0,60	1,29	0,85
	ACEHemmer	0,2650	0,81	0,40	0,94	0,24
	ßBlocker	0.0025	0,56	0,51	1,00	0,00
	CaAntagonist	0,2650	0,19	0,40	0,06	0,24
VASERA Daten	R-ABI	0.4820	0.99	0.22	0.90	0.33
	L-ABI	0.0222	1.07	0.16	0.88	0.20
	PWV	0.0000	5.67	0.78	8.38	2.15
	PWV*	0.0415	6.73	1.58	7.73	2.41
	R-PWV	0.7919	13.73	4.30	14.84	5.28
	RA-UT	0.7220	186.80	59.77	179.50	53.26
	LA-UT	0.7517	173.67	31.15	170.38	34.74
HRV	sdNN	0.9548	49.41	43.61	55.06	49.73
	rmssd	0.6369	34.24	32.56	35.65	35.43
	pNN50	0.7618	0.11	0.18	0.13	0.20
	renyi025	0.9248	4.77	0.74	4.79	1.06
	Shannon	0.7770	4.16	0.93	4.29	1.09
	LF	0.7198	360.19	931.48	257.24	469.65
	HF	0.8949	157.82	406.77	118.01	224.40
	LF/HF	0.4848	3.23	3.22	4.72	5.91
	LFN	0.4848	0.67	0.16	0.72	0.15
	Forbword	0.6773	33.27	12.60	29.06	18.10
systolische BPV	FWRenyi025	0.8355	3.20	0.44	3.21	0.56
	s_sdNN	0.4615	8.79	2.77	9.04	4.84
	s_rmssd	0.8061	3.54	1.34	4.28	3.05
	s_renyi025	0.6917	3.28	0.54	3.30	0.71
	s_Shannon	0.5087	2.72	0.48	2.71	0.61
	s_LF	0.8949	2.91	1.92	3.39	2.99
	s_HF	0.3170	0.81	0.93	1.04	0.98
	s_LF/HF	0.8651	5.46	4.63	4.22	2.63
	s_LFN	0.8651	0.76	0.15	0.76	0.14
	s_Forbword	0.4840	29.20	9.75	30.35	10.27
diastolische BPV	s_FWRenyi025	0.8061	3.43	0.22	3.41	0.27
	d_sdNN	0.3210	4.33	1.48	4.07	1.85
	d_rmssd	1.0000	1.94	0.74	1.98	1.03
	d_renyi025	0.2197	2.32	0.40	2.18	0.60
	d_Shannon	0.5087	1.70	0.41	1.64	0.52
	d_LF	0.5516	0.65	0.35	0.67	0.51
	d_HF	0.8427	0.18	0.12	0.22	0.20
	d_LF/HF	0.8427	4.89	4.63	4.28	2.65

d_LFN	0.8427	0.75	0.15	0.76	0.14
d_FWShannon	0.8651	2.64	0.80	2.75	0.30
d_Forword	0.1731	24.27	15.48	28.29	12.42
d_FWRenyi025	0.3356	3.35	0.95	3.46	0.27



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit eines ausgewählten HRV Parameters von der Höhe der aortalen Wandsteifigkeit ausgedrückt durch die Puls- wellengeschwindigkeit (0=PWV<M, 1=PWV>M) bei nicht herzinsuffizienten Patienten

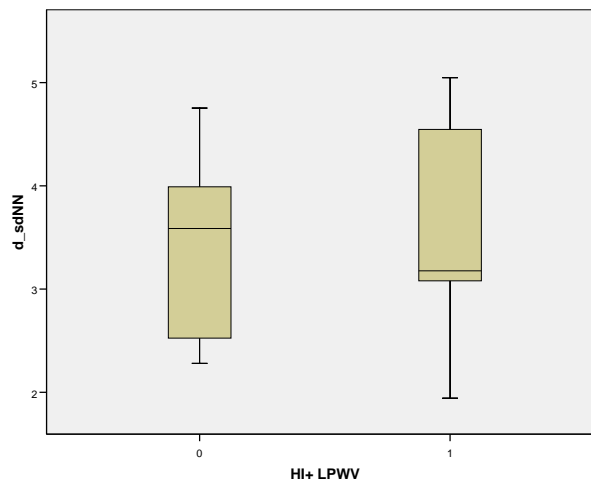
Auch bei den Patienten mit guter linksventrikulärer Auswurfleistung scheint kein Zusammenhang zwischen der aortalen Gefäßcompliance und der autonomen Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck zu bestehen. Sowohl Standardparameter als auch Parameter der symbolischen Dynamik und Entropie sind nicht signifikant verändert.

4.6 Vergleich von KARD mit hohem und niedrigem L-PWV unter Beachtung der EF

Tab. 11: Vergleich herzinsuffizienter Patienten mit höherem und niedrigerem L-PWV, der Trennwert entspricht dem Median (14,6m/s)

Parameter		Signifikanz	HI+: M - Median			
			L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,1520	68,33	9,03	74,10	12,39
	BMI	0,4377	27,91	6,54	25,65	2,56
	EF	0,8697	35,22	5,95	35,50	6,31
	NYHA	0,6777	2,56	0,53	2,40	0,70
	ACEHemmer	0,1250	0,78	0,44	1,00	0,00
	ßBlocker	0,4777	0,78	0,44	0,90	0,32
	CaAntagonist	0,2918	0,11	0,33	0,00	0,00

VASERA Daten	R-ABI	0.0402	1.15	0.22	0.93	0.16
	L-ABI	0.0852	0.99	0.14	0.81	0.17
	PWV	1.0000	7.12	2.11	6.96	1.85
	PWV*	0.8597	7.93	2.56	6.84	2.42
	R-PWV	0.0033	12.71	1.03	14.70	4.44
	L-PWV	0,0002	12,17	0,69	15,69	1,51
	RA-UT	0.7132	174.83	27.32	186.70	49.92
	LA-UT	0.7439	179.00	27.25	177.80	30.78
HRV	sdNN	0.9349	40.46	21.65	39.60	20.35
	rmssd	0.3691	30.83	27.73	30.64	15.56
	pNN50	0.9349	0.06	0.10	0.07	0.12
	renyi025	1.0000	4.64	0.75	4.60	0.69
	Shannon	0.9349	4.01	0.97	3.94	0.89
	LF	0.6242	103.99	150.42	61.90	64.45
	HF	0.4142	66.77	140.49	54.46	59.12
	LF/HF	0.2885	2.60	1.79	1.64	1.81
	LFN	0.2885	0.62	0.26	0.50	0.21
	Forbword	0.8699	36.89	11.27	35.50	15.81
systolische BPV	FWRenyi025	0.8703	3.17	0.38	3.16	0.52
	s_sdNN	0.6242	8.50	4.80	8.11	2.41
	s_rmssd	0.5136	4.36	2.78	3.09	0.85
	s_renyi025	0.6831	3.08	0.61	3.20	0.34
	s_Shannon	0.5136	2.48	0.56	2.58	0.36
	s_LF	0.6831	5.13	11.98	1.50	1.03
	s_HF	0.6831	2.01	3.18	0.53	0.37
	s_LF/HF	0.7440	3.12	2.62	3.34	2.28
	s_LFN	0.7440	0.62	0.27	0.71	0.13
	s_Forbword	0.3904	31.50	6.64	26,11	12,14
diastolische BPV	s_FWRenyi025	0.4624	3.39	0.20	3,51	0,31
	d_sdNN	0.6569	3.40	0.88	3.98	1.83
	d_rmssd	0.5340	1.59	0.41	1.47	0.46
	d_renyi025	0.8703	2.24	0.43	2.18	0.49
	d_Shannon	0.8065	1.66	0.45	1.64	0.45
	d_LF	0.7898	0.31	0.17	0.31	0.20
	d_HF	0.9292	0.12	0.10	0.10	0.05
	d_LF/HF	0.5340	3.75	2.60	3.31	1.82
	d_LFN	0.5340	0.71	0.21	0.73	0.09
	d_FWShannon	0.9349	2.48	0.97	2.67	0.32
	d_Forbword	0.7746	30.33	13.32	28.30	9.18
	d_FWRenyi025	0.6242	3.15	1.19	3.48	0.21



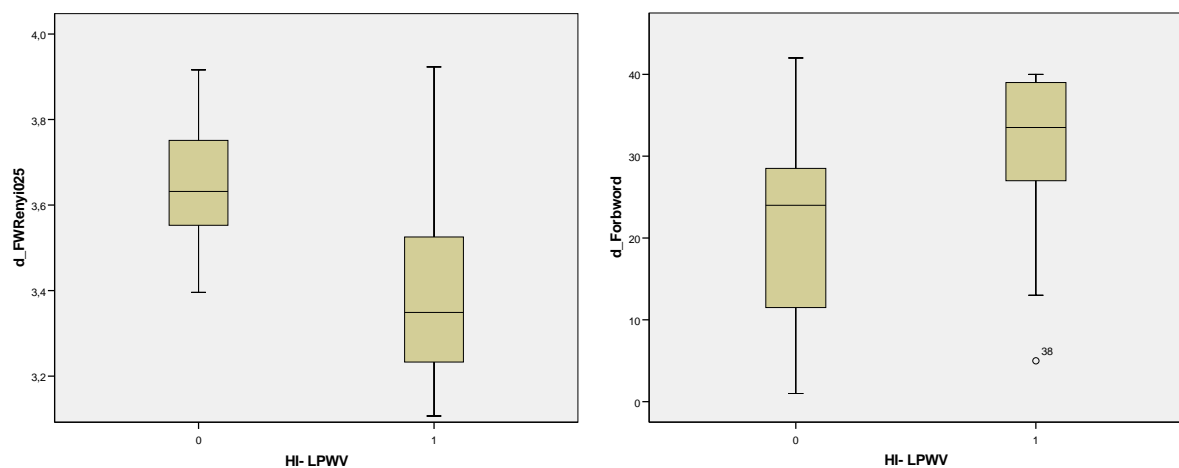
Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit eines ausgewählter Parameter der diastolischen BPV von der Höhe der aorto-femoro-cruralen Wandsteifigkeit ausgedrückt durch die Pulswellengeschwindigkeit (0=L-PWV<M, 1=L-PWV>M) bei herzinsuffizienten Patienten

Auch bei der Auftrennung der herzinsuffizienten Patientengruppe nach der L-PWV, die einer Ableitung der Pulswellengeschwindigkeit zwischen Herz und linkem Knöchel entspricht (Aorta+Beingefäße) ist kein Hinweis auf einen signifikanten Einfluss der Gefäßhärte auf die HRV oder BPV zu finden. Als Zeichen der atherosklerotischen Veränderungen der Beingefäße, ist jedoch der ABI erniedrigt, es liegen also vermehrt Gefäßstenosen in der Gruppe mit erhöhter Gefäßsteifigkeit vor. Dies war auch zu erwarten, da Veränderungen der L-PWV wegen der vergleichbaren PWV (aortale Gefäßsteifigkeit) v.a. als Ausdruck der peripheren Gefäßveränderungen zu werten sind.

Tab. 12: Vergleich der nicht herzinsuffizienten Patienten mit höherem und niedrigerem L-PWV, der Trennwert entspricht dem Median (13,7m/s)

Parameter		Signifikanz	HI-: M - Median			
			L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,0094	59,75	10,51	68,88	8,26
	BMI	0,7063	27,04	3,78	26,53	3,83
	EF	0,1932	62,13	9,60	66,88	10,65
	NYHA	0,4785	1,19	0,75	1,41	0,71
	ACEHemmer	0,9492	0,88	0,34	0,88	0,33
	ßBlocker	0,6111	0,75	0,45	0,82	0,39
	CaAntagonist	0,3235	0,06	0,25	0,18	0,39

VASERA Daten	R-ABI	0.1764	0.87	0.30	1.01	0.25
	L-ABI	0.9548	0.98	0.22	0.96	0.20
	PWV	0.2582	6.94	2.74	7.11	1.29
	PWV*	0.1773	6.93	2.72	7.61	1.20
	R-PWV	0.0001	11.42	3.13	17.16	4.43
	L-PWV	0.0000	12,38	0,92	16,17	1,90
	RA-UT	0.6926	192.81	68.05	172.60	38.12
	LA-UT	0.3229	167.00	33.35	177.27	31.94
HRV	sdNN	0.9699	51.50	46.95	53.33	47.16
	rmssd	0.7630	35.22	34.09	34.76	34.17
	pNN50	1.0000	0.12	0.18	0.13	0.20
	renyi025	0.6511	4.66	1.01	4.90	0.80
	Shannon	0.9699	4.17	1.08	4.29	0.96
	LF	0.7063	351.71	900.46	259.28	485.12
	HF	0.9399	156.33	394.02	117.02	230.02
	LF/HF	0.5217	4.72	6.22	3.32	2.89
	FWShannon	0.9699	2.36	0.64	2.42	0.61
	Forbword	1.0000	31.69	15.73	30.38	16.08
	FWRenyi025	0.7630	3.16	0.55	3.25	0.46
systolische BPV	s_sdNN	0.4070	8.34	3.72	9.51	4.19
	s_rmssd	0.8802	3.97	2.35	3.90	2.52
	s_renyi025	0.3089	3.18	0.67	3.40	0.58
	s_Shannon	0.3860	2.62	0.58	2.81	0.51
	s_LF	0.6242	3.13	2.77	3.21	2.34
	s_HF	0.4287	1.12	1.17	0.75	0.64
	s_LF/HF	0.0595	4.13	3.91	5.48	3.46
	s_FWShannon	0.0348	2.67	0.25	2,90	0,32
	s_Forbword	0.1216	32.94	7.20	26,69	11,37
	s_FWRenyi025	0.0595	3.34	0.21	3,51	0,25
diastolische BPV	d_sdNN	0.2357	3.87	1.46	4.53	1.85
	d_rmssd	0.6073	1.90	0.62	2.03	1.14
	d_renyi025	0.0458	2.06	0.45	2.43	0.52
	d_Shannon	0.0458	1.51	0.44	1.82	0.45
	d_LF	0.6073	0.60	0.35	0.73	0.52
	d_HF	0.1665	0.21	0.12	0.20	0.20
	d_LF/HF	0.1331	3.60	2.44	5.58	4.42
	d_LFN	0.1331	0.71	0.17	0.80	0.09
	d_FWShannon	0.0116	2.49	0.71	2.91	0.32
	d_Forbword	0.0234	31.81	13.32	21.00	12.53
	d_FWRenyi025	0.0215	3.21	0.88	3.61	0.26



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit eines ausgewählter Parameter der diastolischen BPV von der Höhe der aorto-femoro-cruralen Wandsteifigkeit ausgedrückt durch die Pulswellengeschwindigkeit (0=L-PWV<M, 1=L-PWV>M) bei nicht herzinsuffizienten Patienten

Innerhalb der kardiologischen Patientengruppe mit nicht eingeschränkter linksventrikulärer Kontraktilität unterscheidet sich jene Gruppe mit erhöhter Gefäßsteifigkeit der Bein Gefäße signifikant von jener mit niedrigerer Gefäßsteifigkeit durch eine verstärkte Variabilität des Blutdruckes. Die Standardparameter sind hierbei nur tendenziell erhöht, während die Parameter der Entropie und symbolischen Dynamik, die v.a. komplexe Blutdruckschwankungen widerspiegeln, signifikant erhöht sind.

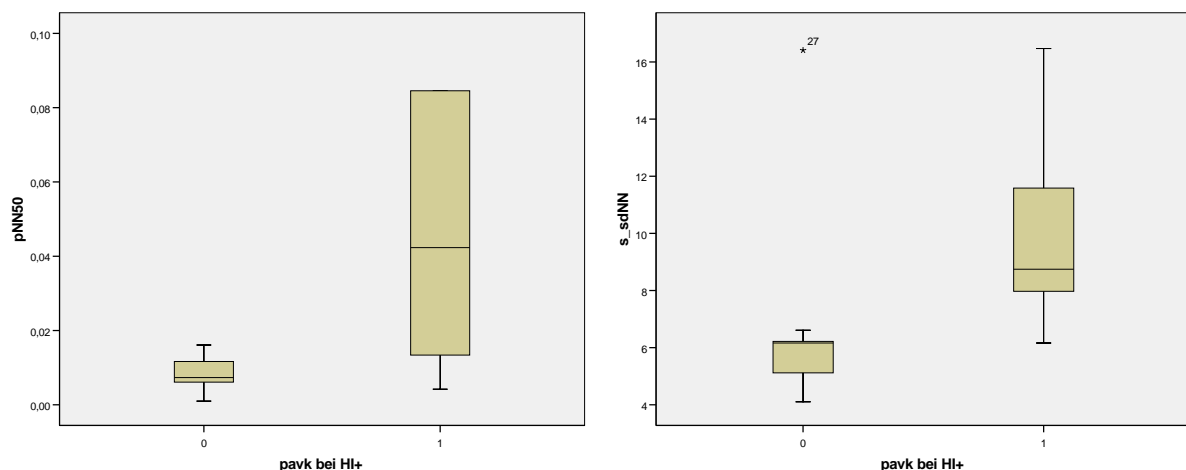
Eine Einschränkung der Aussagekraft dieser Gegenüberstellung muss jedoch wegen des unterschiedlichen Alters gemacht werden, die Gruppe mit der erhöhten L-PWV ist im Mittel rund neun Jahre älter – dies könnte ebenfalls zur erhöhten BPV mit beitragen.

4.7 Vergleich von Patienten mit und ohne pAVK

Tab. 13: Vergleich der zwischen herzinsuffizienten Patienten (EF<45%) mit (ABI<0,9) und ohne pAVK (ABI≥0,9)

Parameter		Signifikanz	HI+			
			ABI≥0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,5946	70,33	9,92	72,30	12,40
	BMI	0,1777	27,50	4,59	26,02	5,24
	EF	0,1760	33,33	6,76	37,20	4,78
	NYHA	1,0000	2,44	0,73	2,50	0,53
	ACEHemmer	0,1250	0,78	0,44	1,00	0,00
	ßBlocker	0,4777	0,78	0,44	0,90	0,32
	CaAntagonist	0,3428	0,00	0,00	0,10	0,32

VASERA Daten	R-ABI	0.0021	1.20	0.13	0.89	0.17
	L-ABI	0.0010	1.02	0.11	0.78	0.14
	PWV	0.8702	6.92	2.19	7.13	1.76
	PWV*	0.9296	7.89	2.61	6.88	2.39
	R-PWV	0.0500	12.32	4.15	15.05	1.87
	RA-UT	0.0101	158.28	23.47	201.60	41.86
	LA-UT	0.2055	169.00	26.23	186.80	28.81
HRV	sdNN	0.2885	35.50	21.41	44.07	19.63
	rmssd	0.1651	27.12	24.96	33.97	18.64
	pNN50	0.0412	0.04	0.10	0.09	0.11
	renyi025	0.1914	4.41	0.75	4.80	0.63
	Shannon	0.1651	3.74	0.99	4.19	0.80
	LF	0.3272	81.73	151.82	81.94	68.62
	HF	0.1416	76.99	148.07	45.26	33.21
	LF/HF	0.6831	2.04	1.71	2.14	2.00
	LFN	0.6831	0.54	0.27	0.57	0.21
	Forbword	0.1404	39.56	12.28	33.10	14.42
	FWRenyi025	0.1651	3.04	0.42	3.28	0.46
systolische BPV	s_sdNN	0.0071	6.72	3.74	9.71	3.03
	s_rmssd	0.7440	3.24	1.21	4.10	2.60
	s_renyi025	0.0179	2.86	0.50	3.39	0.29
	s_Shannon	0.0055	2.31	0.53	2.74	0.25
	s_LF	0.1416	1.14	0.99	5.09	11.25
	s_HF	0.9349	0.66	0.49	1.74	3.07
	s_LF/HF	0.1914	2.37	1.86	4.02	2.61
	s_LFN	0.1914	0.62	0.20	0.71	0.22
	s_Forbword	0.6826	29.44	10.17	28.50	9.89
	s_wpsum02	0.0275	0.42	0.16	0.28	0.08
	s_FWRenyi025	0.5676	3.43	0.31	3.46	0.22
diastolische BPV	d_sdNN	0.7223	3.61	0.71	3.82	1.93
	d_rmssd	0.1551	1.65	0.39	1.42	0.45
	d_renyi025	0.5136	2.30	0.36	2.13	0.52
	d_Shannon	0.5676	1.71	0.37	1.60	0.51
	d_LF	0.9292	0.30	0.17	0.32	0.21
	d_HF	0.0506	0.15	0.09	0.08	0.04
	d_LF/HF	0.2863	2.50	1.39	4.32	2.35
	d_LFN	0.2863	0.66	0.19	0.77	0.10
	d_FWShannon	0.9349	2.48	0.99	2.67	0.28
	d_Forbword	0.2197	32.89	13.64	26.00	7.33
	d_FWRenyi025	0.5136	3.09	1.18	3.53	0.14



Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit ausgewählter Parameter der HRV und BPV vom Vorhandensein einer pAVK (0=nicht vorhanden, 1=vorhanden) bei herzinsuffizienten Patienten

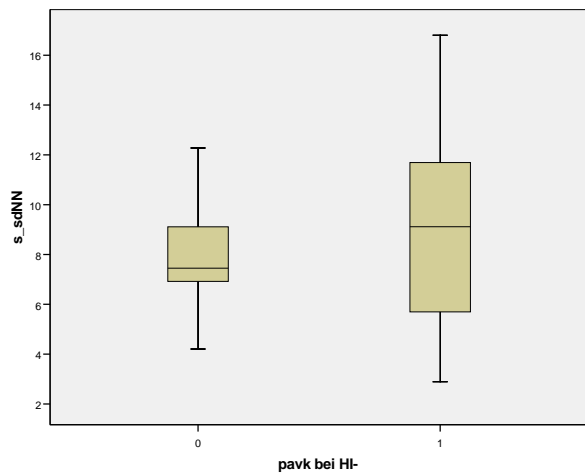
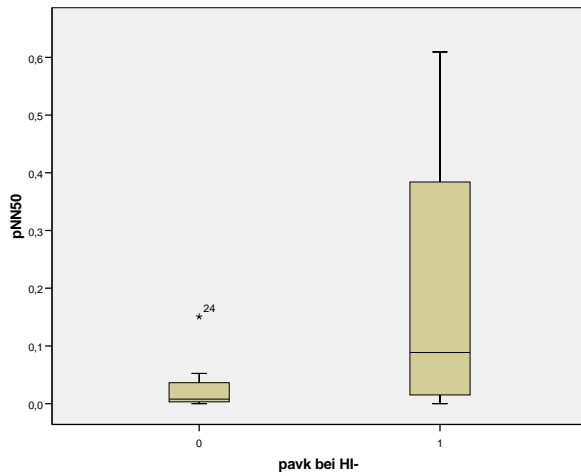
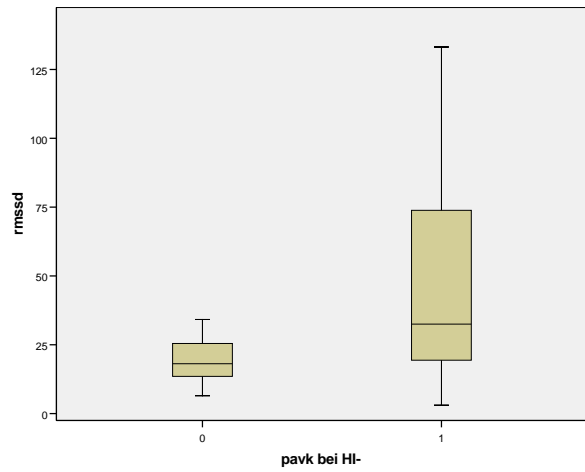
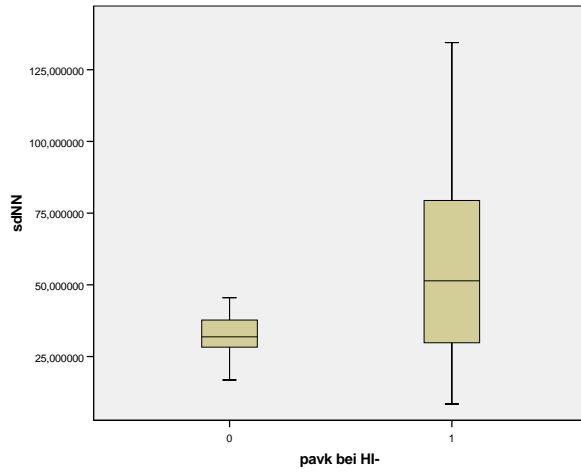
In der herzinsuffizienten Patientengruppe mit einem pathologischen ABI ist neben der erhöhten Anstiegszeit der Pulswelle (UT) auch eine erhöhte R-PWV messbar. Dies spricht für starke atherosklerotische Veränderungen der unteren Extremitäten. Innerhalb der klinischen Parameter und der Medikation unterscheiden sich die Gruppen nicht.

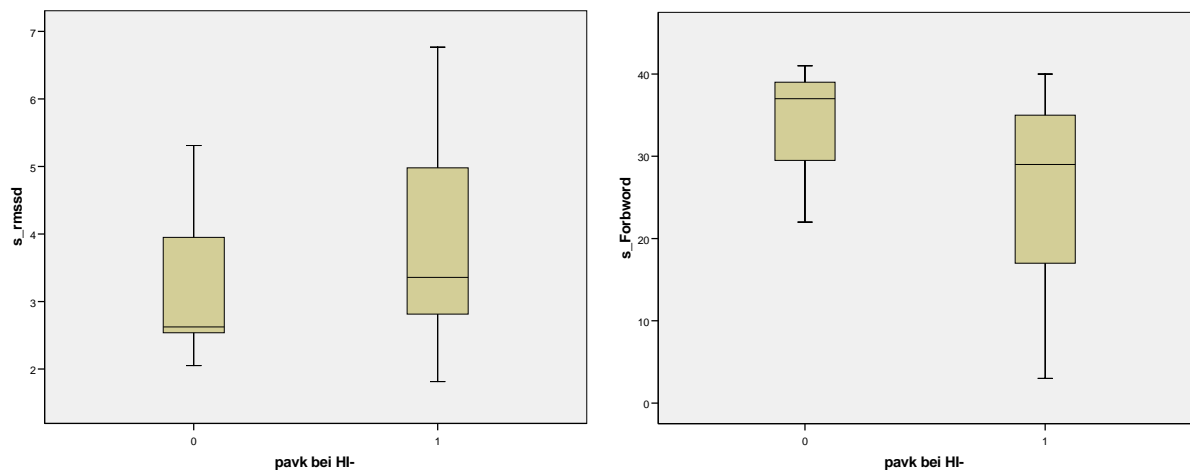
Wie bereits unter 4.4 aufgefallen, sind auch hier mehrere Parameter der BPV in der pAVK Gruppe verändert, sichtbar ist dies z.B. an der erhöhten Standardabweichung der systolischen Drücke (sdNN), welche zusammen mit den veränderten Entropieparametern für eine erhöhte Variabilität des Blutdrucks spricht. Die Gruppe mit der pAVK besitzt eine etwas bessere (wenn auch nicht signifikante) linksventrikuläre Herzleistung. Da bei dieser, obwohl im Allgemeinen eine bessere kardiale Funktion mit einer besseren HRV und BPV einhergeht, aber trotzdem die Blutdruckvariabilität deutlich erhöht ist, unterstützt dies die Hypothese des vaskulären Einflusses auf die BPV. Der bereits unter 4.4 als erhöhte HRV sichtbare Kompensationsversuch scheint in dieser Gruppe etwas geringer auszufallen, sdNN und rmssd sind lediglich tendenziell erhöht, ebenso die Parameter der Entropie und symbolischen Dynamik. Höhergradigere Variabilitätsparameter wie etwa der Anteil der absoluten NN-Intervall-Differenzen >50ms (pNN50) sind jedoch signifikant erhöht.

Tab. 14: Vergleich der zwischen kardiologischen Patienten mit normaler EF (EF>45%) mit (ABI<0,9) und ohne pAVK (ABI≥0,9)

Parameter		Signifikanz	HI-			
			ABI≥0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
			MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0,7456	65,44	10,08	63,53	10,85
	BMI	0,0704	25,64	3,76	27,93	3,49
	EF	0,3203	66,56	10,87	62,71	9,64
	NYHA	0,6366	1,25	0,58	1,35	0,86
	ACEHemmer	0,9492	0,88	0,34	0,88	0,33
	ßBlocker	0,6111	0,75	0,45	0,82	0,39
	CaAntagonist	0,3235	0,06	0,25	0,18	0,39
VASERA Daten	R-ABI	0.0000	1.14	0.09	0.76	0.27
	L-ABI	0.0000	1.12	0.11	0.82	0.16
	PWV	0.3757	7.02	2.50	7.03	1.70
	PWV*	0.7087	7.38	2.13	7.15	2.12
	R-PWV	0.0053	16.38	3.32	12.19	5.16
	RA-UT	0.0012	150.50	26.93	217.73	58.00
	LA-UT	0.0064	157.19	23.08	187.73	34.40
HRV	sdNN	0.0565	32.13	8.45	70.31	58.01
	rmssd	0.0565	19.57	9.14	48.60	41.12
	pNN50	0.0170	0.02	0.04	0.21	0.22
	renyi025	0.0329	4.44	0.33	5.08	1.14
	Shannon	0.0434	3.82	0.46	4.59	1.21
	LF	0.0272	37.26	28.41	542.18	925.94
	HF	0.0272	16.84	13.22	242.41	412.83
	LF/HF	0.4848	3.56	3.38	4.42	5.90
	LFN	0.4848	0.67	0.19	0.72	0.12
	Forbword	0.0375	38.33	6.41	24.59	18.58
	FWRenyi025	0.0670	3.05	0.28	3.34	0.61
systolische BPV	s_sdNN	0.4848	8.02	2.16	9.72	4.96
	s_rmssd	0.0361	3.12	0.96	4.66	3.02
	s_renyi025	0.2494	3.16	0.42	3.41	0.76
	s_Shannon	0.4848	2.65	0.38	2.77	0.66
	s_LF	0.3955	2.65	1.84	3.63	2.98
	s_HF	0.0223	0.55	0.49	1.27	1.13
	s_LF/HF	0.1358	6.05	4.43	3.70	2.55
	s_LFN	0.1358	0.81	0.09	0.72	0.17
	s_Forbword	0.0244	34.13	6.40	26.00	10.98
	s_plvar10	0.0791	0.97	0.04	0.91	0.12
	s_plvar20	0.0059	0.99	0.02	0.47	0.51
	s_FWRenyi025	0.0202	3.32	0.18	3.52	0.25
diastolische BPV	d_sdNN	0.4273	3.91	1.27	4.42	1.95
	d_rmssd	0.2664	1.75	0.66	2.14	1.04
	d_renyi025	0.8651	2.22	0.36	2.26	0.63
	d_Shannon	0.9849	1.66	0.31	1.67	0.58
	d_LF	0.8738	0.65	0.35	0.67	0.51
	d_HF	0.5254	0.18	0.14	0.22	0.18

d_LF/HF	0.6058	5.31	4.62	3.93	2.52
d_LFN	0.6058	0.78	0.10	0.73	0.17
d_FWShannon	0.5332	2.58	0.77	2.81	0.32
d_Forword	0.1078	30.67	14.41	22.65	12.58
d_FWRenyi025	0.0791	3.22	0.92	3.58	0.25





Boxplot Darstellungen der Abhängigkeit ausgewählter Parameter der HRV und BPV vom Vorhandensein einer pAVK (0=nicht vorhanden, 1=vorhanden) bei nicht herzinsuffizienten Patienten

Auch in der Gruppe mit guter linksventrikulärer Auswurfleistung geht der erniedrigte ABI mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit in den Beinen und einem erhöhten UT Wert einher. Innerhalb der Medikation, der EF, dem BMI und dem Alter unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant.

Wieder fällt v.a. in der systolischen BPV eine signifikant erhöhte Blutdruckvariabilität auf, sowohl in den Standardparametern, als auch in denen der Entropie und der symbolischen Dynamik zeigt sich eine verstärkte Variabilität des Blutdrucks in der pAVK Gruppe gegenüber den Patienten mit Ausschluss einer Gefäßstenose der Beine. Des Weiteren zeigt sich parallel in allen Parametergruppen ein Anstieg der Herzfrequenzvariabilität.

5 Diskussion

Die Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität wurde durch zahlreiche Studien als erfolgreiche Methode zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes verifiziert [Moss et al. 2002, Schmidt 2000, La Rovere et al. 1998]. Um jedoch die Ergebnisse der Untersuchungen richtig interpretieren zu können, ist es nötig, alle sonstigen Einflussfaktoren, die nicht als direkter Prädiktor dienen, jedoch das Ergebnis der Untersuchung verändern, zu identifizieren und zu quantifizieren. Ein bisher noch nicht untersuchter Faktor war der Gefäßstatus, der, da über Barorezeptoren und Vasomotorik direkt an der autonomen Regulation beteiligt, durchaus einen Einfluss auf die Analyse der HRV und BPV haben könnte.

Um diesen Einfluss zu überprüfen, wurden neben 25 gesunden Probanden 53 männliche kardiologische Patienten bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Parametern der autonomen Regulation und verschiedenen Gefäßparametern wie Pulswellengeschwindigkeit, Ankle-Brachial-Index und KHK Grad untersucht.

5.1 Patientenkollektiv

Referenzgruppe: Sie bestand aus 25 gesunden Probanden und wurde hauptsächlich für die Validierung der Messtechnik, insbesondere des VASERA-Systems, und die Erforschung der Unterschiede zum älteren, herzkranken Patientengut genutzt. Da weder Alter, Erkrankungen noch Medikation der Zielgruppe für die Risikostratifizierung durch Analyse der autonomen Regulation entsprachen, konnte sie für weitere Analysen nicht verwendet werden.

Gruppe KARD: Sie bestand aus 53 männlichen Patienten der kardiologischen Stationen des Universitätsklinikums Jena. Auf die Einbeziehung weiblicher Patienten wurde bewusst verzichtet, da innerhalb der autonomen Regulation geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt sind [Yamasaki et al. 1996]. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus, da eine mögliche, eventuell zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch nicht diagnostizierte diabetische Polyneuropathie / autonome Neuropathie ebenfalls einen Einfluss auf die autonome Regulation ausübt [Ziegler 2001]. Bei der Auswahl der Patienten wurde des Weiteren darauf geachtet, dass ein stabiler Sinusrhythmus bestand, da die Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus der Modulation des Sinusknotens durch das autonome Nervensystem ableitet und somit extranodal ausgelöste Erregungen beispielsweise durch Vorhofflimmern, Extrasystolen oder Schrittmacher die Analyse verfälscht

hätten. So konnten von den ursprünglich 65 untersuchten kardiologischen Patienten 12 wegen eines Extrasystolenanteils $>5\%$ nicht in die Analyse mit einbezogen werden. Auch Patienten mit das autonome Nervensystem stark beeinflussenden Medikamenten (z.B. Digitoxin) oder Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose) wurden nicht in die Untersuchungen eingeschlossen. Durch diese Vielzahl von Ein- und Ausschlussfaktoren (s. auch 3.3.2) konnte erreicht werden, dass die Gruppe KARD relativ homogen war. Des Weiteren wurde eine Gruppe mit eingeschränkter EF ($<45\%$) und guter EF ($\geq 45\%$) gebildet, um mögliche Unterschiede zu erfassen und möglichst ähnliche Subgruppen miteinander vergleichen zu können.

Ein nicht zu beeinflussender Faktor war die Dosierung der Medikamente, die für diese Messung nicht standardisiert werden konnte. Allerdings teilten sich diese bei der Gruppenbildung relativ gleichmäßig auf, sodass eventuelle Medikamenteneffekte sich gegenseitig ausgleichen sollten. Durch die relativ strengen Kriterien in dieser Patientengruppe [s. 3.3.2] (so sind die Ausschlusskriterien Diabetes, Herzschrittmacher, Vorhofflimmern, Digitoxin etc. in der Gruppe der Herzinsuffizienten sehr stark verbreitet) blieb die Zahl der Patienten für die Analyse in dieser Pilotstudie begrenzt. Weitere Studien könnten mit größeren Patientenzahlen die Aussagekraft weiter erhöhen.

5.2 Methodendiskussion

Die für die Messung der autonomen Regulation genutzten Geräte hatten bereits durch Verwendung in mehreren Messreihen und Studien ihre Fähigkeiten zur korrekten Registrierung der benötigten Parameter unter Beweis gestellt [Fahrenberg 2000].

Für die Analyse des vaskulären Status nutzten wir das VASERA-Gefäßscreening System der Firma Fukuda Denshi, welches sich durch seine Vielzahl an unterschiedlich ermittelten Gefäßparametern auszeichnete. Ein großer Vorteil hierbei war die relativ leichte, standardisierte Anwendung die über ein nicht invasives Verfahren innerhalb weniger Minuten untersucherunabhängige Messergebnisse lieferte. Außerdem besaß es eine serielle Schnittstelle, über die die erfassten Parameter direkt der statistischen Auswertung am PC zugeführt werden konnten.

Da zu Beginn der Untersuchungen 2004 für das VASERA-Messsystem lediglich Herstellerangaben zur Messgenauigkeit des Systems vorlagen, mussten wir uns zunächst selbst durch eine Vorstudie von der Richtigkeit und Zuverlässigkeit der durch das System ermittelten Daten überzeugen. (s. 5.3.4). Das VASERA-System erwies sich hierbei als sehr zuverlässig, einzig messtechnische Schwierigkeiten ergaben sich bei einigen kardiologischen Patienten, die bereits mehrere

Herzkatheteruntersuchungen erhalten hatten: durch die mehrfachen invasiven Eingriffe im Bereich der Leiste, war diese Region gelegentlich stark vernarbt und machte die Erfassung der Pulswelle für den Sensor des VASERA oft nur schwer möglich, sodass mehrere wiederholte Messungen erforderlich waren. Als Alternative bot sich, wie auch in dieser Arbeit zusätzlich geschehen, die Registrierung der L/R –PWV an, bei der die Registrierung der Pulswellen zuverlässig über die Beinmanschetten erfolgte - eventuelle Fehler durch eine falsche Detektion der Femoralispulswelle konnten somit umgangen werden, allerdings wird mit dieser Methode nicht nur die aortale PWV sondern die PWV über der gesamte Gefäßstrecke von der Aortenwurzel bis zum Bein erfasst. Zur Registrierung der autonomen Regulation wurde eine Aufzeichnungszeit für EKG und kontinuierlichen Blutdruck von 30 Minuten als guter Kompromiss zwischen Aussagekraft und Belastung für den Patienten, der in dieser Zeit ruhig liegen musste, gewählt. Eventuell könnte eine Verlängerung der Messzeit die Aussagekraft der HRV und BPV noch erhöhen. Da in der Literatur aber auch verschiedene Studien zu finden sind, in der die Messzeit lediglich 5 Minuten [Haas et al. 2000] betrug, kann man davon ausgehen, dass 30 Minuten für unsere Zwecke ausreichend waren.

5.3 Ergebnisdiskussion

5.3.1 Einfluss der Gefäßsteifigkeit auf die autonome Regulation quantifiziert durch die Pulswellengeschwindigkeit

In dieser Untersuchung ließ sich kein relevanter Einfluss der aortalen PWV auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität finden. Der diskutierte Einfluss einer erhöhten Gefäßsteifigkeit auf die Fähigkeit der Barorezeptoren, kleinere Druckschwankungen nicht mehr exakt detektieren zu können und damit zu einer Veränderung im Regelkreis der autonomen Regulation zu führen, scheint hiermit widerlegt. Allerdings bezieht sich die gemessene aortale PWV auf die Gefäßsteifigkeit der gesamten Aorta und nicht nur auf den barorezeptortragenden Aortenbogen. Auch ist der atherosklerotische Status der Aorta lediglich ein Hinweis auf eine systemische Atherosklerose und kein Nachweis dafür, dass in anderen Gefäßabschnitten - wie etwa der Arteria carotis - ähnliche vaskuläre Verhältnisse herrschen. Um dies genauer zu untersuchen, müssten andere Verfahren der Darstellung des Gefäßstatus der für die Druckdetektion relevanten Abschnitte wie Aortenbogen oder Karotis genutzt werden. Anbieten würde sich hierfür etwa ein „Kalkscan“ mittels CT für die Aorta oder eine sonographische Messung der Intima - Media Dicke für die Karotis.

Letzteres wurde erst kürzlich von Eiken et al. angewandt und veröffentlicht. Auch in dessen Analyse, bei der 37 Patienten mit sonographisch nachgewiesener Karotisstenose bezüglich Veränderungen der HRV und BRS untersucht wurden, fand sich kein Einfluss [Eiken et al. 2006].

Eine weitere, indirekte Bestätigung, dass die Sensibilität der Barorezeptoren auch bei vermehrter Atherosklerose noch intakt ist, zeigte sich bei der Analyse der pAVK Patienten. In der getABI Studie wurde nachgewiesen, dass eine pAVK mit einer erhöhten systemischen Atherosklerose vergesellschaftet ist (Koinzidenz für KHK=90%, für Karotisstenose=50%) [Trampisch 2002]. Die Tatsache, dass in dieser Gruppe nachgewiesenermaßen ein starker kardialer Kompensationsversuch als Antwort auf die Blutdruckschwankungen zu finden ist, stellt einen Hinweis dafür dar, dass der Baroreflexbogen weiterhin funktionsfähig ist und die anzunehmende verstärkte Atherosklerose somit zumindest zu keiner höhergradigen Einschränkung der Barorezeptorsensibilität geführt hat.

Bei der Einteilung der kardiologischen Patientengruppe nach der L-PWV, welche ein Maß für die Gefäßsteifigkeit des linken Beines darstellt, konnten wir in der Patientengruppe mit guter links-ventrikulärer Auswurfleistung eine signifikante Erhöhung der Blutdruckvariabilität nachweisen, welche am ehesten als Ausdruck einer durch die gestörten Vasomotorik veränderten Blutdruckregulation zu werten ist. Die PWV der Extremitätengefäße wäre somit einer der gesuchten extrakardialen Einflussfaktoren auf die autonome Regulation, da dieser ebenfalls und sogar noch stärker bei pAVK Patienten auftrat, wird er nachfolgend unter 5.3.2 diskutiert. Es ist jedoch zu erwähnen, dass in der Patientengruppe mit erhöhter L-PWV der Anteil von pAVK Patienten nicht höher war als in der Vergleichsgruppe – die erhöhte Gefäßsteifigkeit im gesamten Bein wäre also ein selbstständiger Einflussfaktor, und nicht direkt auf eine pAVK zurückzuführen, obwohl die daraus resultierende Pathophysiologie der Blutdruckdysregulation wahrscheinlich die gleiche ist. Allerdings bleibt bei dieser Untersuchung zu beachten, dass bei der Aufteilung der Patienten mit guter EF nach der L-PWV es zu keiner ausgeglichenen Verteilung nach dem Alter kam. Die Gruppe mit verstärkter femorotibialer Gefäßsteifigkeit war im Mittel rund neun Jahre älter. Dies könnte ebenfalls einen Anteil an der erhöhten BPV in dieser Gruppe haben.

5.3.2 Einfluss der pAVK auf die autonome Regulation

Bei der Einteilung der gesamten Gruppe KARD nach dem Vorhandensein einer pAVK, die durch einen Abfall des ABI auf weniger als 0,9 detektiert wurde, gelang es erstmals einen in der Literatur noch unbekannten signifikanten Anstieg der BPV und HRV gegenüber den Patienten ohne Verschlusskrankheit nachzuweisen. Da sich die Gruppen in klinischen Merkmalen wie etwa Alter, EF, NYHA, BMI oder Medikation nicht unterschieden, kann ein Einfluss dieser Faktoren hierbei ausgeschlossen werden. Die erhöhte Variabilität zeigt sich in einer Vielzahl von veränderten Parametern, darunter die Standardparameter der Task Force [Task Force 1996] wie etwa sdNN, rmssd und pNN50, aber auch in den Entropieparametern bzw. Parametern der symbolischen Dynamik wie etwa Renyi, Shannon und Forbword (vgl. Tab 2). Dies spricht dafür, dass sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz bei pAVK Patienten sehr viel stärker schwanken als dies bei Patienten der Fall ist, bei denen eine relevante Stenose der Bein Gefäße ausgeschlossen werden konnte.

Pathophysiologisch ist dies am ehesten, wie schon andeutungsweise in der Gruppe mit erhöhter L-PWV erwähnt (s. 5.3.1), mit einer Störung der Blutdruckregulation durch die veränderte poststenotische Vasomotorik zu erklären. Normalerweise reguliert der Organismus den Blutdruck

durch die Modulation des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstandes. Letzteres geschieht durch eine baroreflektorisch gesteuerte Änderung des Tonus von Widerstandsgefäße, von denen sich eine große Zahl in den Beinen befindet, da hier die orthostatischen Bedingungen zu einer sehr wirkungsvollen Blutdruckänderung führen können [Hick et al. 2002]. Durch höhergradige Stenosen der Beingefäße ist dies jedoch stark eingeschränkt. Zum einen verhindert die Engstelle im Gefäß selbst einen schnellen Durchfluss von Blut und zum anderen sind die Beingefäße durch die schlechtere Versorgung und hierdurch anfallende Stoffwechselmetabolite bzw. den verzögerten Abtransport dieser, vermehrt weit gestellt. Diese Einschränkungen im System der Blutdrucksteuerung könnten somit zu erhöhten Schwankungen des Blutdrucks führen, die durch die BPV registriert würden. Kompensatorisch versucht der Organismus, diese Schwankungen über das zweite Steuerungselement, das Herzzeitvolumen, auszugleichen. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Modulation der Herzfrequenz, abhängig von der jeweiligen Abweichung des Blutdrucks vom Sollwert. Diese Schwankungen der Herzfrequenz sind als erhöhte HRV zu messen. Auf diesen gesteigerten Kompensationsversuch weist auch die signifikante Erhöhung des autonomen Tonus, repräsentiert durch einen Anstieg von HF und LF (Frequenzbereichsparameter) der HRV sowie die Veränderung der sympathovagalen Balance, hin.

Des Weiteren gehen Veränderungen der HRV und BPV durch andere Einflüsse (z.B. kardiale Schädigungen) üblicherweise in einem reziproken Sinne vor sich, d.h. ein Abfall der HRV wird normalerweise von einem Anstieg der BPV begleitet. Dass dies bei der Einteilung der Patienten nach Vorhandensein einer pAVK nicht der Fall ist, spricht ebenfalls für die Richtigkeit des diskutierten Einflusses der BPV von peripheren Gefäßveränderungen und der kompensatorischen kardialen Reaktion die sich in einer erhöhten HRV darstellt.

Auch konnten die Veränderungen ebenfalls in den Subgruppen mit (HI^+) und ohne (HI^-) eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion gefunden werden, sodass eine kardialer Zusammenhang weitgehend ausgeschlossen werden kann.

5.3.3 Einfluss der KHK auf die autonome Regulation

In der Gruppe von Patienten, bei denen eine KHK nachgewiesen wurde, konnte gegenüber jenen, bei denen diese ausgeschlossen war, eine hochsignifikante Veränderung innerhalb der Parameter der symbolischen Dynamik, speziell Forbword, wpsum02 und FWRenyi025, des diastolischen Blutdrucks im Sinne einer Zunahme der Variabilität gefunden werden. Auch diese Veränderung

wurde bisher noch nicht in der Literatur diskutiert. Eine Erklärung, weshalb nur diese Parameter betroffen sind, kann aus unserer Untersuchung heraus nicht erfolgen. Dieses Phänomen sollte in weiteren Untersuchungen unbedingt genauer betrachtet werden.

5.3.4 Bewertung des VASERA - Messsystems für den klinischen Einsatz

Vor Beginn der Messungen wurde das VASERA-Gefäßscreeningsystem einer Validierungsmessung an 25 gesunden Probanden unterzogen. Hierbei zeigte sich, dass das VASERA entsprechend Alter und Risikofaktoren plausible Ergebnisse zeigte. Auch ein Test mit Glyceroltrinitrat erbrachte den erwarteten Abfall der PWV und den Wiederanstieg im erwarteten Zeitraum, was die Aussage bestätigte, dass das VASERA fähig war, die PWV richtig zu messen [Truebner et al. 2005]. Zudem bestätigte sich während der Hauptmessung, dass die VASERA-Parameter mit den klinisch erhobenen Daten (Alter, Risikofaktoren, Vorbefunde) korrelierten. Des Weiteren zeigten andere vom VASERA erhobene Parameter wie etwa AI und UT, die über die Auswertung der Pulswellenform eine Aussage zur Gefäßsteifigkeit bzw. Anwesenheit von arteriellen Stenosen liefern, eine große Kongruenz zu den Parametern PWV und ABI, sodass sich diese Parameter gegenseitig bestätigten (Paralleltestreliabilität). Durch den Vergleich wiederholter Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten konnte zudem die Zuverlässigkeit/Reliabilität des Systems nachgewiesen werden (Retestreliabilität).

Dies lässt den Schluss zu, dass das VASERA-Gefäßscreeningsystem in der Lage ist, den vaskulären Status eines Menschen bezüglich Gefäßsteife und Vorhandensein von arteriellen Verschlüssen hinreichend zu beschreiben.

5.3.5 Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich der vaskulären Status peripherer Gefäße auf die Ergebnisse der Analyse der autonomen Regulation von Herzfrequenz- und Blutdruck auswirkt. Beim Einsatz dieser Methoden muss dieser deshalb unbedingt beachtet werden, um zu verhindern, dass die Ergebnisse falsch interpretiert werden. Aufgrund des starken Einflusses der pAVK auf die gesamte autonome Regulation ist zu prüfen, inwiefern es zukünftig noch sinnvoll ist, in dieser Patientengruppe eine Analyse der autonomen Regulation z.B. zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes durchzuführen, da hier eine durch die pAVK hervorgerufene, kompensato-

rische HRV-Erhöhung z.B. als Hinweis auf ein geringes Arrhythmierisiko fehlinterpretiert werden kann.

5.4 Schlussfolgerungen

Die Untersuchung zeigt, dass atherosklerotische Veränderungen peripherer Gefäße einen starken Einfluss auf die Ergebnisse einer Analyse der autonomen Regulation haben können. Dieser scheint jedoch weniger durch eine ebenfalls diskutierte Herabsetzung der Barorezeptorsensibilität in den verhärteten Gefäßwänden, als viel mehr durch eine Störung der Blutdruckregulation aufgrund einer veränderten Vasomotorik und veränderten Strömungsverhältnissen in atherosklerotischen Gefäßen verursacht zu sein.

Eine arterielle Verschlusskrankheit sowie eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der Beingefäße führen am wahrscheinlichsten über eine gestörte Regulation des peripheren Widerstandes zu erhöhten Blutdruckschwankungen, die als erhöhte Blutdruckvariabilität gemessen werden. Gegenregulatorisch kommt es zu einer verstärkten Modulation der Herzfrequenz und bedingt einen Anstieg der Herzfrequenzvariabilität. Abschließend lässt sich somit sagen, dass das Vorhandensein einer pAVK bei einer Analyse der autonomen Regulation beispielsweise zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes berücksichtigt werden muss, da sie das Ergebnis stark verfälschen kann.

5.5 Ergebniszusammenfassung:

- v Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit der Beingefäße geht mit einer stark erhöhten Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität einher.
- v Eine verstärkte Gefäßsteifigkeit der unteren Extremitäten geht mit einer mittelstarken Erhöhung der Blutdruckvariabilität einher.
- v Die Gefäßsteifigkeit der Aorta hat keine relevanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität.
- v KHK Patienten zeigen innerhalb der diastolischen Blutdruckvariabilität hochsignifikante Unterschiede in den Parametern der symbolischen Dynamik im Sinne einer Variabilitäts-erhöhung gegenüber ähnlichen Patienten ohne KHK.
- v Das VASERA-Gefäßscreening-System ist hinreichend geeignet, den vaskulären Status eines Menschen bezüglich Gefäßsteifigkeit und Gefäßstenosen zu beschreiben.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema einer Pulskurve	21
Abb. 2: Verteilung und Innervation der Barorezeptoren [Klabunde 2005].	24
Abb. 3: Spektraldichtefunktionen der Tachogramme mit typischen Frequenzbereichen.	27
Abb. 4: Schema der symbolischen Dynamik: RRn: Länge des n-ten RR-Intervalls	28
Abb. 5: Beziehung zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckregulation am Beispiel einer Extrasystole	31
Abb. 6: Ermittlung der Zeitparameter durch das VASERA-System.	40
Abb. 7: AI und UT Ermittlung anhand der Pulskurve durch das VASERA-System.	42
Abb. 8: Schematischer Messaufbau.	44
Abb. 9: Messaufbau – angeschlossener Proband.	44
Abb. 10: Automatische Mustererkennung der R-Potentiale.	45
Abb. 11: Nicht erkannter Schlag im Tachogramm während der Nachkorrektur.	46
Abb. 12: Detektion der systolischen Maxima der Druckkurven.	48
Abb. 13: Aufteilung der KARD Gruppe in die verschiedenen untersuchten Subgruppen.	51

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Todesursachenstatistik 2005 [Statistisches Bundesamt 2005].....	13
Tab. 2: Die wichtigsten HRV Parameter in der Übersicht [Task Force 1996, Voss et al. 1996]...	26
Tab. 3: Klinische Daten der Referenzgruppe	37
Tab. 4: Klinische Daten der Gruppe der kardiologischen Patienten	38
Tab. 5: Vergleich der VASERA Messmodi zu unterschiedlichen Zeitpunkten.....	53
Tab. 6: Vergleich des männlichen Anteils der Referenzgruppe (REF) mit den kardiologischen Patienten (KARD)	54
Tab. 7: Vergleich von kardiologischen Patienten mit ($ABI < 0,9$) und ohne pAVK ($ABI \geq 0,9$)	55
Tab. 8: Vergleich von autonomer Regulation und Gefäßparametern zwischen Patienten mit und ohne KHK	58
Tab. 9: Vergleich herzinsuffizienter Patienten ($EF < 45\%$) mit höherer und niedrigerer PWV, der Trennwert entspricht dem Median (6,8m/s).....	60
Tab. 10: Vergleich nicht herzinsuffizienter Patienten mit höherer und niedrigerer PWV, der Trennwert entspricht dem Median (6,6m/s).....	62
Tab. 11: Vergleich herzinsuffizienter Patienten mit höherem und niedrigerem L-PWV, der Trennwert entspricht dem Median (14,6m/s).....	63
Tab. 12: Vergleich der nicht herzinsuffizienten Patienten mit höherem und niedrigerem L-PWV, der Trennwert entspricht dem Median (13,7m/s).....	65
Tab. 13: Vergleich der zwischen herzinsuffizienten Patienten ($EF < 45\%$) mit ($ABI < 0,9$) und ohne pAVK ($ABI \geq 0,9$)	67
Tab. 14: Vergleich der zwischen kardiologischen Patienten mit normaler EF ($EF > 45\%$) mit ($ABI < 0,9$) und ohne pAVK ($ABI \geq 0,9$).....	70

8 Literaturverzeichnis

Amar J, Chamontin B, Vernier I, Lenfant V, Conte J, Salvador M.: Arterial blood pressure changes, circadian rhythm and arterial elasticity in hemodialysed patients, Arch Mal Coeur Vaiss., 87, 1994: S.921-9244.

Asmar R.: Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity: clinical applications. Elsevier, 1999

Assmann G, Schulte H.: Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM experience). Am J Cardiol, 70, 1992: S.733-737.

Baselli G, Cerutti S, Livraghi M, Meneghini C, Pagani M, Rimoldi O.: Causal relationship between heart rate and arterial blood pressure variability signals, Med.Biol.Eng Comput. (Band 26), Nr. 4, 1988: S: 374-378

Benditt, E.P, Benditt, J.M.: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proceeding of the National Academy of Sciences U.S.A., 70, 1973: S.1753-1756.

Berlin J.A, Colditz G.A.: A metaanalysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol. 132, 1990: S.612-628

Bigger J. T. Jr, Fleiss J. L, Steinman R. C, Rolnitzky L. M, Kleiger R. E, Rottman J. N.: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation. 85, 1992: S.164-171

Bierbaumer N, Schmidt R. F.: Biologische Psychologie. 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin 1999

Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: The Bonferroni method. Br med J 310, 1995: S. 170

Bolego C, Poli A, Paoletti R.: Smoking and gender. Cardiovasc. Res. 53, 2002: S.568-576

Boushey C.J, Beresford S.A.A, Omen G.S: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 274, 1995: S.1049-1057

Bühling K.J, Lepenies J, Witt K.: Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie, zweite Auflage, Urban&Fischer, München, Jena 2000: S.101-103

Buxton A. E, Lee K. L, Fisher J. D, Josephson M. E, Prystowsky E. N, Hafley G. A.: randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multi-center Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 341, 1999: S.1882-1890

Connolly S. J, Gent M, Roberts R. S.: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 101, 2000: S. 1297–1302

Cooke J.P, Bittermann H, Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases, *Ann Med.* 36, 2004: S. 33-40

Cooper H. E, Clutton-Brock T. H, Parkes M. J.: Sinus arrhythmia persists at eupneic frequencies during breath-holding, *J Physiol* 523, 2000: S. 291

Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm A. J, Malik M.: Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 27, 1996: S.270-276

Arcari C. M, Gaydos C. A, Nieto F. J, et al.: Association between *Chlamydia pneumoniae* and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. *Clin Infect Dis* 40, 2005: S.1123-1130

Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller- Berniger R, Elster H, Sidel D: Tenyear follow- up results from the Goettingen risk, incidence and prevalence study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129, 1997: S.221-230

Da Silva A, Widmer LK, Ziegler H.W, Nissen C, Schweiger W.: The Basle longitudinal study; report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chron Dis* 32, 1979: S.797- 803

Dickhuth H.H, Heitkamp H.C, Stolzer T, Horstmann T, Mayer F, Haasis R.: Körperliche Aktivität und Herzfrequenzadaptation. In: Bernett P, Jeschke D: *Sport und Medizin. Pro und Contra.* Zuckerschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, San Francisco 1991.

Diehm C, Trampisch H.J, Lange S, Stritzky B, Darius H, Haberl R, Pittrow D, Trepohl G, Allenberg J.R.: Hohe 1-Jahres Mortalität bei Patienten mit PAVK, *Cardiovasc* 4(8), 2004: S. 23-28

Döring A, Honig-Blum K, Winkler G. WHO MONICA-Projekt Region Augsburg. Data-Book, GSF-Bericht 8/98. GSF-Forschungszentrum Neuherberg, 1998.

Eichmann, U.K, Evaluierung der Diagnose und Therapie von Carotis-erkrankungen an der Universität Innsbruck. Unveröffentlichte Dissertation, Leopold-Franzens-Universität, Innsbruck, 1996: S. 25

Eiken O, Nowak J, Jogestrand T, Mekjavic I.B.: Effects of local arteriosclerosis on carotid baroreflex sensitivity and on heart rate and arterial pressure variability in humans, *Clin Physiol Funct Imaging.* 26, 2006: S. 9-14

Elter, P.: Methoden und Systeme zur nichtinvasiven, kontinuierlichen und belastungsfreien Blutdruckmessung, Dissertation, Universität Karlsruhe, 2001: S.88, 142

Esperer H.D.: Physiologische Grundlagen und pathophysiologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen. *Herzschr Elektrophys* 5 (Suppl 2) 1994: S1-10

European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 48, 2006: S.247-346

Fahrenberg J, 2000, Die Messung des Finger-Blutdrucks. Eine Methodenstudie mit zwei Geräten. (Forschungsbericht Nr. 150). Freiburg i. Br.: Universität, Psychologisches Institut, Forschungsgruppe Psychophysiologie

Fahrenberg J, (unter Mitwirkung von J. Herrmann, B. Lutz, W. Müller, E. Szabo & M. Wild) 1997, Kontinuierliche Blutdruckmessung am Finger (Portapres 2) im Vergleich zu oszillometrischer (SpaceLabs 90207) und auskultatorischer (Boucke Tensiomat FIB 4/6) Technik. (Forschungsbericht Nr. 129). Freiburg i. Br.: Universität, Psychologisches Institut, Forschungsgruppe Psychophysiologie

Fuster, V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infection: insights from studies of vascular biology. *Circulation*, 90, 1994: S.2126-2146.

Fuster V, Badimon L, Badimon J. J, Chesebro J. H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *The New England Journal of Medicine*, 326, 1992: S.310-318

Gerdes L. I.: *Diabetes Contemporary Issues Companion*, T Greenhaven Press, 2003

getABI Study group: getABI: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality. *Vasa* 31, 2002: S.241-248

Gibson, G.H, Dzau, V.J, The emerging concept of vascular remodeling. *New England Journal of Medicine*, 330, 1994: S.1431-1438

Glagov S, Zarins C, Giddens D.P, Ku D.N.: Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med 112, 1988: S.1018-1031

Glasser S. P, Arnett D. K, McVeigh G. E, Finkelstein S. M, Bank A. J, Morgan D. J. and Cohn J. N.: Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? Am. J. Hypertens. 10, 1997: S. 1175-1189

Haas J, Liebrich A, Himmrich E, Treese M.: Kurzzeitmessung der Herzfrequenzvariabilität bei Postinfarktpatienten - Methodik, Reproduzierbarkeit und Stellenwert im Rahmen der Postinfarktdiagnostik Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie Volume11, Nummer2, 2000: S.102-109

Hawkins, R. I.: Smoking, platelets and thrombosis. Nature 236, 1972: 450

Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K.: Shortand Long-Term Effects of Cigarette Smoking on Heart Rate Variability. Am. J. Cardiol. 65, 1990: S.84-88

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Kamiya T, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K.: Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. Am J Physiol 258, 1990: S.642-646

Hennerdsdorf M, Perings C, Kristovic M, Dees H, Hillebrand S, Holz B, Vester E.G, Stauer B.E.: Chemoreflex und Baroreflexsensitivität bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztot. Z Kardiol 86, 1997: S.196–203

Herold G.: Innere Medizin 2004: S. 195, S. 249

Hertzer N.R.: The natural history of peripheral vascular disease: Implications for ist management. Circulation 83, 1999: S.12-19

Hick C & Hick A: Lehrbuch Physiologie, Urban&Fischer, München, Jena 2002: S.79-75, 91-93, 138

Hokanson J.E, Austin M.A. Plasma triglyceride level is an independent risk factor for cardiovascular disease: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk, 3, 1996: S.213-219.

Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W.: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Hrsg. von H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4

Isselbacher K. J, Schmailzl K. J. G.: Harrisons Innere Medizin, Band 1, Hrsg. Von Kurt J. G. Schmailzl. Deutsche Ausgabe der 13. Auflage. Berlin, Wien u.a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995: S.528-536, S.1124-1129, S.1297-1326

Jose A.D, Collison D.: The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. Cardiovasc Res 4 (2)1970: S.160-167

Jiang W, Hayano J, Coleman ER, Hanson M.W, Frid D.J, O'Connor C, Thurber D, Waugh R.A, Blumenthal J.A.: Relation of cardiovascular responses to mental stress and cardiac vagal activity in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 72, 1993: S.551-554

Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohenloser S.H, Kuck K.H, Sperzel J.: Leitlinien zur Implanatation von Defibrillatoren, *Clin Res Cardiol* 95, 2006: S. 696–708

Just H, Hort W, Zeiher A. M.: Arteriosclerosis. New insights into pathogenetic mechanisms and prevention, Supplement to Basic research in cardiology; Vol. 89, Suppl. 1, Hrsg. von H. Just, W. Hort, M. Zeiher. Darmstadt: Steinkopff Verlag, New York: Springer-Verlag, 1994: S.1-32, S.41-128

Kannel W. B, McGee D. L.: Update on some epidemiological features of intermittent claudication. *J Am Geriatr Soc* 33, 1985: S.13-18

Klabunde, Richard: Cardiovascular Physiology Concepts, 2005

Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsanyi J, Naszlady A: Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans. *Am J Physiol* 266, 1994: H21-H27

Kronmeyer-Hauschild K, Zellner K, Jäger U, Hoyer H. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *Int J Obesity*, 23, 1999: S.1143–50

La Rovere M. T, Bigger J. T. Jr, Marcus F. I, Mortara A, Schwartz P. J.: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators [see comments]. *Lancet*. 351, 1998: S.478-484.

Lengfelder W.: Körperliche Inaktivität, zu beeinflussender Risikofaktor in der primären Prävention? *Med. Klein*. 96, 2001: S. 661-669

Lloyd-Jones D.M, Larson M.G, Beiser A, Levy D.: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 353, 1999: S.89-92

Luscinskas F. W, Gimbrone M. A.: Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annual Review of Medicine* 47, 1996: S.413-421

Melnick S.L, Shahar E, Folsom A.R, Wang S.P, Sorlie P.D, Grayston J.T, Szklo M.: Past infection by *Chlamydia pneumoniae* Strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. *American Journal of Medicine*, 95,1993: S.499-504.

Mortara A., LaRovere M. T., Pinna G. D. et al. (1997) Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure, clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 96, 1997: S.3450-3458

Moss A.J., Zareba W, Hall W.J, Klein H, Wilber D.J, Cannom D.S, Daubert J.P, Higgins S.L, Brown M.W, Andrews M.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myo-

cardial infarction and reduced ejection fraction. For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med* 246, 2002: S.877–883

Moss A.J, Hall W.J, Cannom D.S, Daubert J.P, Higgins S.L, Klein H, Levine J.H, Saksena S, Waldo A.L, Wilber D.J, Brown M.W.: Improvement survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335, 1996: S.1933-1940

Munro, J. M, Cotran, R. S.: The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Laboratory Investigation* 58, 1988: S.249-261

Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*, 18, 2000: S.7-19.

Parthasarathy, S, Wieland, E, Steinberg, D.: A role for endothelial cell lipoxygenase in the oxidative modification of low density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Science of the U.S.A.* 86, 1989: 1046- 1050

Pearson T.A, Blair S.N, Daniels S.R, Eckel R.H. et al.: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update, consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 106, 2002: S.388-391

Peters E.T, Seidell J.C, Menotti A, Arayanis C, Dontas A, Fidanza F, Karvonen M, Nedeljkovic S, Nissinen A, Buzina R. Changes in body weight in relation to mortality in 6441 European middle-aged men: the Seven Countries Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19, 1995: 862–868.

Pfohl M, Fetter M, Koch M, Barth C. M, Weiss R, Haering H. U: Association between angiotensin I-converting enzyme genotypes, extracranial artery stenosis, and stroke; *Atherosclerosis* 140, 1998: S.161-166

Pieper S.J, Hammill S.C.: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 70, 1995: S.955-964

Pilz, H.: Wurzeln der endothelialen Dysfunktion, *ÄrzteWoche* 33, 2003

Pitzalis M. V, Mastropasqua F, Massari, F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, Forleo C, Rizzon P.: Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon., *Cardiovasc.Res.* (Band 38), Nr. 2, 1998: Seite 332-339.

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shanon DC, Cohen RJ, et al.: Assessment of Autonomic Function in Humans by Heart Rate Spectral Analysis. *Am. J. Physiol* 17, 1985: S.151-153

Portapres M2.0 User Manual: TNO-BIOMEDICAL INSTRUMENTATION February 1999

Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, Fillett F, Remme W, Guize L, Le Heuzey J.Y.: Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 77,1996: S.612-617

Reaven G.M, Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1988: S.1595-1607

Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 1993: S.488-500

Ross, R.: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *New England Journal of Medicine* 314, 1986: S.488-500

Ross, R, Glomset, J. A.: Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 180, 1973: S.1332-1339

Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M.: Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 57, 1995: S.331-335

Schmidt C.: Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod – Medikamentöse und nicht medikamentöse therapeutische Möglichkeiten aus der Sicht des Rhythmologen. *Kardiologie* 2000; 89: Suppl 7: S.55–59

Schmidt, R., Thews, J., *Physiologie des Menschen*, 1997, Springer, Berlin

Shi X, Andresen J.M, Potts J.T, Foresman B.H, Stern S.A, Raven P.B.: Aortic baroreflex control of heart rate during hypertensive stimuli: Effect of fitness. *J Appl Physiol* 74, 1993: S.1555-1562

Siebels J, Kuck K. H.: Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J*. 127, 1994: S.1139-1144

Sieffert, R. A, Keown, K, Moore, S. W.: Pathologic effect of tobacco smoke inhalation on arterial intima. *Surgical Forum* 32, 1981 : S.333-335

Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D: Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation* 99, 1999: S.2251-2254

Strydom, H. C.: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 9, 1989: S.119-132

Stout R.W.: Insulin and atheroma. 20-yr perspective, *Diabetes Care* 13, 1990: S.631-654.

Ströter D.: *Kliniker* 35, 2006: S. 57-61

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Eur. Heart J 17, 1996: S.354-381

Thefeld W.: Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 43, 2000: S.415-423

The International Task Force of Prevention of Coronary Heart Disease, Reducing the risk. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 8, 1998: S.205-271

Till U, Rohl P, Jentsch A, Till H, Mueller A, Bellstedt K.: Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12. Atherosclerosis 181, 2005: S.131-135

TNO Finger Pressure Reference Guide: TNO-BIOMEDICAL INSTRUMENTATION 2001

Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Todesursachenstatistik 2002 + Todesursachenstatistik 2005

Trampisch H. J. et al.: getABI – bundesweite Praxisstudie zur arteriellen Verschlusskrankheit. Wie gefährlich ist die asymptomatische pAVK? CARDIOVASC;2 (Sonderheft 1) Aug 2002: S.48-53

Truebner S, Schroeder R, Leder U, Voss A.: Analysis of the interactions between artery stiffness and heart rate as well as blood pressure variability. Biomed Tech 50 (1; Pt 2), 2005: S. 1410-1411.

Tsuji H, Venditti F.J Jr, Manders E.S, Evans J.C, Larson M.G, Feldman C.L, Levy D.: Determinants of heart rate variability. J Am Coll Cardiol 28, 1996: S.1539-1546

User's Guide VASERA VS-1000: FUKUDA DENSHI 2004

Vlachopoulos C, O'Rourke M.: Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol 25, 2000: S.303-367

Völler H.: Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Sekundärprävention. Dtsch Med Wochenschr 127, 2002: S.1870-1872

Voss A, Kurths J, Kleiner H.J, Witt A, Wessel N, Saperin P, Osterziel K.J, Schurath R, Dietz R.: The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death, Cardiovascular Research 31, 1996: S 419-433

Weiss N, Pietrzik K, Keller C.: Atheroskleroserisikofaktor Hyperhomozysteinämie: Ursachen und Konsequenzen, DMW 124, 1999: S.1107-1113

Widmer L.K, Silva da A, Widmer M.T.: Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1994: S.16-24

Windler E.: Lipidtherapie Prävention arteriosklerotischer Her-Kreislauf-Erkrankungen. Internist 42, 2001: S92-110

Wirth A (ed). Adipositas. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997: S.38–53.

Wood D, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur. Heart J. 19, 1998: S. 1434-1503

World Health Organization Technical Report Series, Classification of atherosclerotic lesions. Report of study group. WHO Tech Rep Ser 143, 1958: S.1-20

Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M, Kishimoto M, Ozaki H, Tani A, Ueda N, Ishida Y, Kamada T.: Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. Am J Physiol 271, 1996: S.303-310

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M et al.. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364, 2004: S.937-952

Zareba, W. et al.: Noninvasive Electrocardiology and Outcome in MADIT-II patients, late braking clinical trials, NASPE 2002

Ziegler D.: Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. Current Diabetes Reports 1 2001: S. 216–227

Zöfel P.: Statistik in der Praxis, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 1992: S. 35-54

9 Anhang

9.1 Ethikbescheid

ETHIK-KOMMISSION DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA An der Medizinischen Fakultät

Dr. med. M. Görnig
KIM I
FSU

12.11.04

Bearbeitungs-Nr. 1424-10/04

Sehr geehrter Kollegen,

die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller Universität hat am 11.11.2004 Ihren Antrag zur Durchführung der Studie

Analyse des Einflusses von atherosklotischen Gefäßwandveränderungen auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

beraten und erhebt aus ethischer Sicht keine Bedenken.

Wir bitten Sie, die Patienteninformation/Einverständniserklärung entsprechend der vorgebrachten Hinweise zu überarbeiten und uns ein Exemplar zu den Unterlagen zu geben.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg!

Mit kollegialem Gruß



Prof. Dr. med. U. Brandl
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

9.2 Patientenaufklärung

Name: _____

Station: _____

Patientenaufklärung und Einverständniserklärung



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir danken Ihnen recht herzlich für Ihr Interesse an unserer Studie „Einfluss atherosklerotischer Gefäßveränderungen auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität“ teilzunehmen. Die Absicht dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen Gefäßverkalkung und den Regulationsmechanismen für Herzfrequenz und Blutdruck zu untersuchen, die für die Diagnostik verschiedenster Herzerkrankungen von großer Bedeutung sind. Ziel ist eine zukünftige Erhöhung der diagnostischen Präzision dieser Methoden.

Hierbei kommen zur Untersuchung rein nicht invasive, ungefährliche Messmethoden zum Einsatz. Schmerzen, Verletzungen oder Nebenwirkungen müssen Sie somit nicht befürchten.

Das hierzu verwendete Messsystem besteht aus mehreren Elektroden, die während der Untersuchung auf die Haut aufgeklebt werden und der Ableitung eines EKG's und der Vermessung des Brustkorbs dienen. Weiterhin ist es nötig, je einen Pulssensor in Form eines Aufklebers am Hals und in der Leiste zu befestigen und an beiden Armen und Beinen sowie am mittleren Finger einer Hand je eine Blutdruckmanschette anzubringen.

Der zeitliche Ablauf dieser Untersuchung setzt sich aus einer Vorbereitungszeit von etwa 20 Minuten, und einer Messzeit von etwa 30 Minuten zusammen. Während der 30minütigen Messung ist es wichtig, dass Sie sich so wenig wie möglich bewegen und nicht sprechen, da dies die Ergebnisse eventuell verfälschen könnte.

Die bei der Messung erhobenen Daten werden anschließend zusammen mit den Angaben aus Ihren Krankenblatt wie Medikation, Risikofaktoren (z.B. ob Sie rauchen) und Ihrem Gefäßstatus in anonymisierter Form für die Ergebnissauswertung verwendet. Hierdurch wird sichergestellt, dass aus den verwendeten Daten keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind.

Ich wurde von einem medizinischen Mitarbeiter der FSU Jena über die Ziele, den Ablauf, die Risiken und die Freiwilligkeit der Teilnahme an der oben genannten Studie informiert. Durch eine Nichtteilnahme entstehen mir keinerlei medizinische Nachteile.

Ich erkläre mich bereit, an dieser Studie teilzunehmen und stimme der Verwendung meiner hierfür benötigten medizinischen Daten zu.

Jena der _____ 200

(Unterschrift)

Unterschrift des aufklärenden Mitarbeiters: _____

9.3 Parameterbeschreibung der HRV

Methode	Parameter	Beschreibung
Klinische Parameter	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
	LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
	Gender	Geschlecht
	AGE	Alter
HRV - Zeitbereich	BMI	Body Mass Index
	MEANNN	Mittelwert aller NN Intervalle
	SDNN	Standardabweichung aller NN Intervalle
	CVNN	Variationskoeffizient aller NN Intervalle
	SDANN1	Standardabweichung aller Mittelwerte aller 1 Minuten NN Intervalle
	SDANN5	Standardabweichung aller Mittelwerte aller 5 Minuten NN Intervalle
	SDANN10	Standardabweichung aller Mittelwerte aller 10 Minuten NN Intervalle
	RMSSD	Wurzel der quadratischen Differenzen aufeinander folgender NN Intervalle
	PNN50	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen > 50 ms zur Gesamtanzahl
	PNN100	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen > 100 ms zur Gesamtanzahl
	PNN200	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen > 200 ms zur Gesamtanzahl
	PNNL10	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen < 10 ms zur Gesamtanzahl
	PNNL20	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen < 20 ms zur Gesamtanzahl
	PNNL30	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen < 30 ms zur Gesamtanzahl
	PNNL50	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen < 50 ms zur Gesamtanzahl
	RENYI2	Renyi Entropie des Histogramms (Ordnung der Entropie: a = 2)
	RENYI4	Renyi Entropie des Histogramms (Ordnung der Entropie: a = 4)
	RENYI025	Renyi Entropie des Histogramms (Ordnung der Entropie: a = 0,25)
HRV - Frequenzbereich	SHANNON	Shannon Entropie des Histogramms
	ULF	Leistung (= Variabilität) des Spektrums aller NN Intervalle im „Ultra Low Frequency“ Bereich (0-0.0033Hz)
	VLF	Leistung des Spektrums im „Very Low Frequency“ Bereich (0.0033-0.04Hz)
	LF	Leistung des Spektrums im „Low Frequency“ Bereich (0.04-0.15Hz)
	HF	Leistung des Spektrums im „High Frequency“ Bereich (0.15-0.4Hz)
	XHF	Leistung im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.6 Hz
	XF	Frequenzbereich von 0.12 bis 0.18 Hz
	P	Gesamtleistung des Spektrums (Varianz aller NN Intervalle $\leq 0.4\text{Hz}$)
	LF/HF	Verhältnis von LF zu HF
	LF/P	Verhältnis von LF zu P
	HF/P	Verhältnis von HF zu P
	XHF/PX	Verhältnis von XHF zur Gesamtleistung $\leq 0.6\text{Hz}$
	VLF/P	Verhältnis von VLF zu P
	ULF/P	Verhältnis von ULF zu P
	(ULF+VLF+LF)/P	Verhältnis von (ULF+VLF+LF) zu P

	(ULF+VLF)/P	Verhältnis von (ULF+VLF) zu P
Symbolische Dynamik	UVLF	Verhältnis von ULF, VLF zu LF ($\leq 0.15\text{Hz}$)
	FWShannon	Shannon Entropie der Wortverteilung im Histogramm (Maß für die Komplexität)
	FORBWORD	„forbidden words“ = Anzahl der Wörter, die niemals oder selten auftreten ($p < 0.001$)
	WPSUM02	Relativer Anteil (Anzahl / Gesamtanzahl) von Wörtern, die nur aus den Symbolen „0“ und „2“ bestehen (Maß für verringerte HRV)
	WPSUM13	Relativer Anteil (Anzahl / Gesamtanzahl) von Wörtern, die nur aus den Symbolen „1“ und „3“ bestehen (Maß für erhöhte HRV)
	WSDVAR	Standardabweichung der Wort-Sequenz, Maß für die Variabilität der Wörter
	PLVAR2	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 2\text{ms}$)
	PHVAR2	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 2\text{ms}$)
	PLVAR5	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 5\text{ms}$)
	PHVAR5	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 5\text{ms}$)
	PLVAR10	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 10\text{ms}$)
	PHVAR10	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 10\text{ms}$)
	PLVAR20	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 20\text{ms}$)
	PHVAR20	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 20\text{ms}$)
	FWRenyi025	Renyi Entropie der Wort-Verteilung mit Ordnung $\alpha = 0.25$
	FWRENYI4	Renyi Entropie der Wort-Verteilung mit Ordnung $\alpha = 4$

9.4 Signifikanztabellen

	Parameter	REF vs. KARD	KHK- vs. KHK+	pAVK- vs. pAVK+	REF (N=15)		KARD (N=53)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)		pAVK- (N=26)		pAVK+ (N=27)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0.0000	0,4214	0.9707	31.87	10.84	66.98	11.03	64,62	10,70	67,77	11,16	67.20	10.10	66.78	12.01
	BMI	0.0121	0,2099	0.3318	23.89	3.51	26.76	4.15	28,32	5,07	26,23	3,72	26.31	4.08	27.20	4.25
	EF	0.6462	0,6492	0.7904	-	-	53.90	16.75	55,15	18,15	53,49	16,49	54.60	18.82	53.26	14.92
	NYHA	0.0447	0,0361	0.5622	-	-	1.73	0.89	1,23	1,09	1,90	0,75	1.68	0.85	1.78	0.93
Vasera	R-ABI	0.0001	0,1365	0.0000	1.06	0.06	0.98	0.26	1,06	0,33	0,95	0,23	1.16	0.11	0.81	0.24
	L-ABI	0.0071	0,6874	0.0000	1.03	0.08	0.94	0.19	1,04	0,19	0,91	0,19	1.08	0.12	0.80	0.15
	PWV	0.0000	0,7880	0.3509	4.92	1.27	7.03	2.02	7,12	1,50	7,00	2,19	6.98	2.35	7.07	1.69
	PWV*	0.0075	0,0810	0.7492	5.79	0.79	7.31	2.22	7,45	1,21	7,27	2,48	7.58	2.28	7.05	2.18
	B-PWV	0.0004	0,0583	0.7345	5.47	1.01	7.17	1.81	7,18	1,09	7,17	2,01	7.11	1.66	7.22	1.98
	LB-PWV	0.0000	0,6813	0.1289	5.79	0.88	6.75	2.10	6,66	2,22	6,78	2,09	7.15	1.92	6.16	2.27
	R-PWV	0.0019	0,4249	0.1521	11.47	1.10	14.09	4.27	14,69	3,51	13,88	4,53	14.92	4.07	13.29	4.39
	L-PWV	0.0005	0,5741	0.2504	11.46	1.02	14.18	2.30	14,50	2,55	14,07	2,24	14.72	2.72	13.66	1.72
	C-AI	0.0000	1,0000	0.7565	1.49	2.53	1.36	0.49	1,37	0,31	1,35	0,54	1.34	0.50	1.37	0.48
	RA-UT	0.0852	0,4115	0.0000	141.33	14.12	182.29	49.92	165,96	42,32	188,03	51,62	153.30	25.52	211.28	51.81
	LA-UT	0.0426	0,5889	0.0025	139.00	13.28	174.40	30.88	160,08	25,25	179,43	31,39	161.44	24.41	187.36	31.65
HRV	meanNN	0.0017	0,3300	0.5713	840	162	925	190	875,38	234,83	939,94	174,21	913	159	935	216
	sdNN	0.0511	0,2784	0.0183	54	19	48	39	43,92	31,30	48,98	41,28	33	14	61	49
	cvNN	0.3017	0,0586	0.0346	0.06	0.02	0.06	0.06	0,05	0,05	0,06	0,06	0.04	0.01	0.07	0.07
	sdaNN1	0.9451	0,3177	0.0894	25.92	8.66	24.58	21.24	26,60	28,65	23,96	18,83	17.50	7.33	30.88	27.07
	sdaNN5	0.2418	0,8243	0.1865	17.59	7.55	19.38	20.58	24,67	33,47	17,76	14,88	13.54	7.72	24.58	26.50
	sdaNN10	0.0608	0,7728	0.0203	14.93	9.14	18.39	16.79	23,72	25,46	16,75	13,10	11.96	8.57	24.11	20.13
	rmssd	0.5843	0,5053	0.0149	38.98	23.83	33.40	29.49	31,26	24,60	34,06	31,10	22.40	16.78	43.18	34.82
	pNN50	0.0109	0,4773	0.0021	0.20	0.21	0.10	0.16	0,09	0,16	0,10	0,16	0.03	0.07	0.16	0.19
	pNN100	0.0048	0,7224	0.0061	0.05	0.08	0.04	0.08	0,03	0,06	0,04	0,09	0.01	0.04	0.06	0.10
	pNN200	0.0039	0,9646	0.0320	0.00	0.00	0.01	0.02	0,00	0,01	0,01	0,03	0.00	0.01	0.01	0.03
	pNNI10	0.0095	0,5785	0.0174	0.29	0.18	0.52	0.27	0,55	0,28	0,51	0,27	0.61	0.19	0.44	0.31
	pNNI20	0.0608	0,8054	0.0149	0.51	0.26	0.73	0.26	0,77	0,26	0,72	0,26	0.85	0.14	0.62	0.29
	pNNI30	0.0099	0,9446	0.0127	0.65	0.26	0.82	0.22	0,85	0,22	0,81	0,22	0.93	0.10	0.73	0.25
	pNNI50	0.0079	0,6410	0.0021	0.80	0.21	0.90	0.16	0,91	0,16	0,90	0,16	0.97	0.07	0.84	0.19
	renyi2	0.0231	0,5941	0.0193	4.45	0.53	3.87	1.00	3,69	1,08	3,92	0,98	3.50	0.72	4.19	1.10

	Parameter	REF vs. KARD	KHK- vs. KHK+	pAVK- vs. pAVK+	REF (N=15)		KARD (N=53)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
HRV	renyi4	0.0108	0,4113	0.0165	4.27	0.55	3.66	1.00	3,47	1,08	3,72	0,98	3.29	0.72	4.00	1.10
	renyi025	0.0354	0,6252	0.0070	5.11	0.42	4.72	0.83	4,60	0,86	4,76	0,83	4.43	0.52	4.98	0.98
	Shannon	0.1000	0,5637	0.0108	4.68	0.49	4.14	0.97	3,97	1,05	4,19	0,95	3.79	0.69	4.44	1.08
	ULF	0.0057	0,5488	0.1046	103	64	118	253	175,77	430,80	99,82	170,62	59	70	170	336
	VLF	0.0153	0,6894	0.1087	267	184	261	380	195,18	183,01	280,81	422,73	136	120	372	488
	LF	0.0260	0,9646	0.0142	200	156	222	576	108,05	138,61	257,29	652,29	54	95	372	762
	HF	0.0008	0,6095	0.0066	171	184	108	261	61,94	86,87	122,46	293,70	39	93	169	339
	XHF	0.0181	0,6731	0.0087	177	189	125	298	78,00	114,53	139,13	334,54	43	98	197	388
	XF	0.7422	0,9116	0.0134	109	139	57	153	30,37	41,88	65,35	173,56	17	47	93	201
	P	0.0411	0,7058	0.0165	740	463	709	1250	540,88	714,76	760,37	1377,14	288	274	1083	1622
	LF/HF	0.1133	0,4912	0.6506	2.75	2.46	3.30	4.06	5,12	7,12	2,74	2,39	2.99	2.92	3.58	4.90
	LF/P	0.1806	0,4912	0.0519	0.27	0.13	0.21	0.13	0,22	0,13	0,20	0,13	0.16	0.09	0.25	0.15
	HF/P	0.0426	0,6570	0.4617	0.18	0.12	0.13	0.11	0,12	0,11	0,13	0,11	0.12	0.13	0.13	0.09
	XHF/PX	0.9695	0,8765	0.4391	0.19	0.12	0.14	0.13	0,15	0,15	0,14	0,13	0.14	0.16	0.15	0.11
	VLF/P	0.1133	0,7224	0.1046	0.36	0.10	0.47	0.20	0,46	0,21	0,47	0,19	0.51	0.20	0.42	0.19
	ULF/P	0.0118	0,8940	0.5334	0.18	0.14	0.20	0.16	0,20	0,16	0,20	0,17	0.20	0.15	0.20	0.18
	(ULF+VLF+LF)/P	0.0250	0,6570	0.4617	0.82	0.12	0.87	0.11	0,88	0,11	0,87	0,11	0.88	0.13	0.87	0.09
	(ULF+VLF)/P	0.7422	0,3988	0.0894	0.55	0.16	0.67	0.19	0,65	0,14	0,67	0,21	0.72	0.17	0.62	0.21
	UVLF	0.7422	0,7224	0.0203	570	302	601	1010	479,00	654,50	637,92	1100,39	248	202	913	1307
	LFN	0.0000	0,4912	0.6506	0.62	0.20	0.65	0.20	0,66	0,26	0,64	0,18	0.62	0.23	0.67	0.17
	HFN	0.0034	0,4912	0.6506	0.38	0.20	0.35	0.20	0,34	0,26	0,36	0,18	0.38	0.23	0.33	0.17
	FWShannon	0.0003	0,4503	0.0761	3.24	0.48	2.39	0.60	2,29	0,54	2,43	0,62	2.24	0.44	2.53	0.69
	Forbword	0.0048	0,4977	0.0137	20.20	13.32	32.94	14.96	34,33	16,49	32,51	14,66	38.79	8.82	27.74	17.38
	wpsum02	0.0005	0,4503	0.0519	0.35	0.23	0.67	0.29	0,69	0,33	0,66	0,28	0.78	0.16	0.57	0.34
	wpsum13	0.0039	0,9469	0.1803	0.17	0.09	0.13	0.18	0,14	0,20	0,13	0,18	0.07	0.06	0.19	0.23
	wsdvar	0.0056	0,7391	0.0793	1.62	0.34	1.09	0.68	1,08	0,73	1,09	0,67	0.88	0.40	1.27	0.81
	phvar2	0.0043	0,6252	0.0134	0.69	0.18	0.47	0.25	0,44	0,26	0,48	0,25	0.38	0.18	0.55	0.28
	plvar5	0.0054	0,7604	0.0637	0.00	0.00	0.04	0.10	0,03	0,07	0,04	0,11	0.02	0.04	0.05	0.14
	phvar5	0.0039	0,5341	0.0142	0.45	0.23	0.25	0.23	0,22	0,23	0,25	0,23	0.14	0.12	0.34	0.26
	plvar10	0.0020	0,5473	0.0170	0.02	0.03	0.18	0.27	0,19	0,29	0,17	0,26	0.18	0.20	0.17	0.32
	phvar10	0.0010	0,6406	0.0091	0.24	0.19	0.11	0.16	0,10	0,16	0,11	0,16	0.03	0.04	0.18	0.19
	plvar20	0.0000	0,5712	0.0203	0.15	0.22	0.44	0.37	0,51	0,37	0,42	0,37	0.57	0.31	0.33	0.39
	FWRenyi025	0.0001	0,5196	0.0224	3.66	0.35	3.19	0.48	3,13	0,46	3,21	0,49	3.05	0.33	3.32	0.55

	Parameter	REF vs. KARD	KHK- vs. KHK+	pAVK- vs. pAVK+	REF (N=15)		KARD (N=53)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	s_meanNN	0.0018	0,3510	0.1865	131.29	15.83	104.22	24.48	113,92	33,29	101,23	20,71	106.78	20.29	101.94	27.87
	s_sdNN	0.7078	0,7728	0.0435	7.20	2.21	8.69	3.80	8,86	3,92	8,64	3,82	7.53	2.85	9.72	4.28
	s_cvNN	0.8724	0,6252	0.0041	0.06	0.02	0.08	0.03	0,08	0,03	0,09	0,03	0.07	0.03	0.10	0.04
	s_sdaNN1	0.6407	0,3070	0.0730	4.70	1.71	5.53	2.95	6,34	3,89	5,28	2,61	4.87	2.92	6.12	2.91
	s_sdaNN5	0.0240	0,3865	0.1626	3.84	1.87	4.36	2.97	5,32	4,14	4,07	2,51	3.98	3.29	4.70	2.68
	s_sdaNN10	0.0002	0,4241	0.0591	3.67	2.05	4.34	3.31	5,55	4,74	3,97	2,70	3.81	3.68	4.81	2.93
	s_rmssd	0.6739	0,8590	0.0644	2.69	0.82	3.85	2.26	3,95	2,56	3,81	2,19	3.16	1.04	4.45	2.84
	s_pNNI10	0.7078	0,6094	0.0858	1.00	0.00	0.98	0.03	0,98	0,03	0,98	0,03	0.99	0.01	0.98	0.04
	s_renyi2	0.0442	0,7058	0.1129	2.32	0.43	2.40	0.51	2,46	0,54	2,38	0,50	2.30	0.48	2.49	0.52
	s_renyi4	0.4043	0,6570	0.1311	2.16	0.43	2.22	0.50	2,29	0,54	2,20	0,50	2.13	0.49	2.30	0.51
	s_renyi025	0.0396	0,9646	0.0157	2.93	0.40	3.24	0.57	3,28	0,62	3,22	0,57	3.05	0.46	3.40	0.62
	s_Shannon	0.1615	0,7728	0.0475	2.52	0.42	2.65	0.51	2,70	0,54	2,64	0,51	2.52	0.46	2.76	0.54
	s_ULF	0.4768	0,9292	0.3751	2.55	2.36	4.88	5.47	5,05	5,73	4,82	5,46	4.33	4.97	5.36	5.93
	s_VLF	0.5254	0,4637	0.1087	6.42	4.70	11.66	16.52	8,04	5,85	12,78	18,55	7.69	6.16	15.19	21.54
	s_LF	0.3958	0,6894	0.1683	2.70	1.92	3.19	5.32	2,78	2,70	3,31	5,93	2.08	1.72	4.17	7.05
	s_HF	0.1098	0,8765	0.0761	0.60	0.42	1.04	1.56	0,91	1,04	1,09	1,69	0.59	0.48	1.44	2.03
	s_XHF	0.0772	0,7391	0.0700	0.63	0.42	1.17	1.68	1,11	1,36	1,19	1,79	0.67	0.56	1.61	2.18
	s_XF	0.1032	0,2574	0.0272	0.58	0.57	0.54	1.25	0,42	0,39	0,57	1,42	0.26	0.31	0.79	1.67
	s_P	0.0008	0,5488	0.0519	12.27	7.63	20.77	20.83	16,78	13,30	22,00	22,65	14.69	9.55	26.17	26.25
	s_LF/HF	0.4307	0,8940	0.8062	5.34	2.78	4.22	3.33	4,33	3,53	4,18	3,31	4.67	4.06	3.82	2.53
	s_LF/P	0.6964	0,2669	0.9549	0.22	0.07	0.15	0.10	0,17	0,09	0,14	0,10	0.15	0.09	0.15	0.10
	s_HF/P	0.8483	0,6731	0.6371	0.06	0.05	0.07	0.09	0,06	0,05	0,07	0,10	0.06	0.07	0.08	0.11
	s_XHF/PX	0.2607	0,3285	0.5972	0.06	0.06	0.08	0.10	0,07	0,05	0,08	0,11	0.07	0.08	0.08	0.11
	s_VLF/P	0.4307	0,5788	0.8208	0.50	0.13	0.51	0.18	0,48	0,16	0,52	0,19	0.51	0.18	0.50	0.19
	s_ULF/P	0.0240	0,5941	0.9549	0.21	0.15	0.27	0.18	0,29	0,18	0,27	0,18	0.28	0.19	0.27	0.17
	s_(ULF+VLF+LF)/P	0.1098	0,6731	0.6371	0.94	0.05	0.93	0.09	0,94	0,05	0,93	0,10	0.94	0.07	0.92	0.11
	s_(ULF+VLF)/P	0.1032	0,6095	0.7916	0.72	0.11	0.78	0.15	0,78	0,13	0,78	0,15	0.79	0.13	0.77	0.16
	s_UVLF	0.1032	0,5941	0.1311	11.67	7.39	19.73	20.39	15,88	12,46	20,91	22,27	14.10	9.44	24.73	25.80
	s_LFN	0.2946	0,8940	0.8062	0.80	0.11	0.73	0.17	0,75	0,13	0,72	0,19	0.74	0.16	0.71	0.18
	s_HFN	0.0021	0,8940	0.8062	0.20	0.11	0.27	0.17	0,25	0,13	0,28	0,19	0.26	0.16	0.29	0.18
	s_FWShannon	0.0037	0,2865	0.4969	2.63	0.26	2.76	0.35	2,63	0,26	2,80	0,36	2.73	0.31	2.79	0.39
	s_Forword	0.0270	0,3010	0.0351	37.27	3.43	29.49	9.75	32,25	7,90	28,64	10,19	32.38	8.14	26.93	10.47

	Parameter	REF vs. KARD	KHK- vs. KHK+	pAVK- vs. pAVK+	REF (N=15)		KARD (N=53)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)		pAVK- (N=26)		pAVK+ (N=27)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	s_wpsum02	0.0135	0,2669	0.0066	0.51	0.19	0.35	0.16	0,40	0,18	0,34	0,15	0.41	0.15	0.30	0.16
	s_wpsum13	0.5661	0,9116	0.1803	0.23	0.15	0.34	0.16	0,35	0,16	0,34	0,17	0.31	0.15	0.37	0.17
	s_wsdvar	0.4306	0,7899	0.0700	1.56	0.46	1.90	0.39	1,91	0,39	1,90	0,40	1.81	0.37	1.98	0.40
	s_plvar2	0.3389	0,5864	0.1570	0.06	0.07	0.10	0.14	0,14	0,20	0,09	0,12	0.13	0.17	0.08	0.11
	s_phvar2	0.0002	0,7391	0.0415	0.02	0.03	0.03	0.05	0,03	0,05	0,04	0,05	0.02	0.04	0.04	0.05
	s_plvar5	0.0000	0,4773	0.0930	0.72	0.26	0.65	0.29	0,69	0,30	0,64	0,29	0.72	0.25	0.60	0.31
	s_plvar10	0.0003	0,7899	0.0700	0.99	0.02	0.93	0.10	0,92	0,12	0,93	0,09	0.96	0.05	0.91	0.12
	s_plvar20	0.7422	0,6324	0.0025	1.00	0.00	0.77	0.41	0,82	0,38	0,76	0,42	0.99	0.02	0.58	0.49
	s_FWRenyi025	0.0001	0,2220	0.0330	3.18	0.16	3.43	0.25	3,35	0,21	3,46	0,25	3.36	0.24	3.50	0.24
	s_FWRenyi4	0.5313	0,2766	0.4969	1.91	0.36	1.97	0.44	1,84	0,32	2,01	0,46	1.99	0.38	1.95	0.49
diastolische BPV	d_meanNN	0.0049	0,0472	0.0187	63.30	7.82	48.75	16.30	59,75	24,60	45,93	12,34	52.90	12.40	45.36	18.44
	d_sdNN	0.1112	0,7659	0.7175	3.64	1.07	4.02	1.60	3,68	0,59	4,10	1,77	3.80	1.09	4.20	1.93
	d_cvNN	0.1262	0,1124	0.0736	0.06	0.02	0.09	0.05	0,07	0,04	0,10	0,05	0.08	0.05	0.10	0.05
	d_sdaNN1	0.1301	0,7659	0.8407	2.20	1.09	2.77	1.30	2,64	0,72	2,80	1,42	2.68	1.20	2.84	1.39
	d_sdaNN5	0.0799	0,6374	0.6012	1.90	1.24	2.36	1.26	2,37	0,92	2,36	1,34	2.28	1.31	2.42	1.24
	d_sdaNN10	0.0006	0,6552	0.7326	1.69	1.41	2.25	1.47	2,35	1,43	2,23	1,50	2.16	1.45	2.33	1.52
	d_rmssd	0.8724	0,6732	0.9840	1.44	0.39	1.80	0.78	1,66	0,61	1,84	0,82	1.71	0.57	1.87	0.93
	d_pNNI10	0.6517	0,1476	0.6307	1.00	0.00	1.00	0.00	1,00	0,01	1,00	0,00	1.00	0.00	1.00	0.00
	d_renyi2	0.4043	0,7224	0.8949	1.44	0.35	1.43	0.44	1,40	0,34	1,44	0,48	1.44	0.34	1.42	0.52
	d_renyi4	0.9939	0,7058	0.9549	1.30	0.35	1.27	0.43	1,24	0,34	1,28	0,46	1.27	0.35	1.27	0.50
	d_renyi025	0.0401	0,8416	0.7199	2.12	0.31	2.23	0.49	2,26	0,35	2,22	0,52	2.25	0.36	2.21	0.58
	d_Shannon	0.9054	0,8765	0.7484	1.65	0.35	1.66	0.45	1,66	0,31	1,66	0,49	1.68	0.33	1.65	0.55
	d_ULF	0.0027	0,9604	0.6012	0.67	0.74	1.52	2.47	0,84	0,43	1,69	2,75	1.41	1.55	1.60	3.06
	d_VLF	0.3067	0,9604	0.8094	1.28	0.50	2.19	3.32	1,43	0,77	2,38	3,69	1.51	0.90	2.74	4.36
	d_LF	0.1470	0,7284	0.8407	0.96	0.57	0.53	0.40	0,54	0,32	0,53	0,42	0.52	0.34	0.54	0.45
	d_HF	0.0033	0,5516	0.5599	0.12	0.10	0.17	0.14	0,15	0,13	0,17	0,15	0.17	0.12	0.17	0.16
	d_XHF	0.8182	0,7098	0.6439	0.13	0.10	0.20	0.17	0,18	0,14	0,20	0,17	0.19	0.13	0.20	0.19
	d_XF	0.0001	0,8817	0.7630	0.16	0.13	0.07	0.07	0,09	0,08	0,07	0,07	0.07	0.07	0.08	0.07
	d_P	0.0000	0,9604	0.8250	3.03	1.34	4.41	4.85	2,96	1,02	4,78	5,37	3.61	2.27	5.05	6.19

	Parameter	REF vs. KARD	KHK- vs. KHK+	pAVK- vs. pAVK+	REF (N=15)		KARD (N=53)		KHK- (N=13)		KHK+ (N=40)		pAVK- (N=26)		pAVK+ (N=27)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
diastolische BPV	d_LF/HF	0.5737	0,1433	0.7326	9.99	6.83	4.17	3.17	4,65	1,92	4,05	3,43	4.29	3.97	4.07	2.42
	d_LF/P	0.4235	0,2242	0.6295	0.32	0.10	0.16	0.10	0,19	0,11	0,15	0,10	0.16	0.09	0.15	0.11
	d_HF/P	0.7573	0,7471	0.6583	0.05	0.03	0.06	0.05	0,05	0,04	0,06	0,06	0.06	0.06	0.06	0.05
	d_XHF/PX	0.0044	1,0000	0.6295	0.05	0.04	0.07	0.06	0,06	0,05	0,07	0,06	0.07	0.06	0.07	0.06
	d_VLF/P	0.5737	0,9604	0.5332	0.45	0.12	0.47	0.17	0,46	0,13	0,47	0,18	0.44	0.14	0.48	0.19
	d_ULF/P	0.0004	0,6914	0.5332	0.19	0.15	0.32	0.17	0,29	0,14	0,32	0,18	0.33	0.17	0.30	0.17
	d_(ULF+VLF+LF)/P	0.9180	0,7471	0.6729	0.95	0.03	0.94	0.05	0,95	0,04	0,94	0,06	0.94	0.06	0.94	0.05
	d_(ULF+VLF)/P	0.0001	0,5683	0.6153	0.64	0.12	0.78	0.12	0,76	0,14	0,79	0,12	0.78	0.12	0.79	0.13
	d_UVLF	0.0001	1,0000	0.8094	2.91	1.32	4.24	4.79	2,81	1,02	4,60	5,30	3.45	2.26	4.88	6.11
	d_LFN	0.8603	0,1433	0.7326	0.88	0.07	0.74	0.15	0,80	0,08	0,73	0,16	0.74	0.15	0.75	0.15
	d_HFN	0.0229	0,1433	0.7326	0.12	0.07	0.26	0.15	0,20	0,08	0,27	0,16	0.26	0.15	0.25	0.15
	d_FWShannon	0.0118	0,0721	0.7341	2.72	0.24	2.65	0.62	2,22	1,06	2,79	0,32	2.54	0.84	2.76	0.31
	d_Forword	0.0354	0,0041	0.0377	33.87	6.19	27.47	12.84	37,00	15,53	24,54	10,47	31.50	13.87	23.89	10.90
	d_wpsum02	0.0270	0,0067	0.0455	0.50	0.19	0.36	0.22	0,54	0,28	0,31	0,17	0.43	0.24	0.30	0.18
	d_wpsum13	0.8965	0,0433	0.0519	0.23	0.14	0.34	0.19	0,24	0,19	0,37	0,18	0.29	0.19	0.39	0.18
	d_wsdvar	0.0827	0,0209	0.0435	1.60	0.41	1.87	0.57	1,46	0,79	1,99	0,42	1.69	0.66	2.02	0.43
	d_plvar2	0.0502	0,4912	0.8949	0.48	0.25	0.49	0.25	0,55	0,27	0,48	0,25	0.50	0.24	0.49	0.27
	d_phvar2	0.0001	1,0000	0.6236	0.00	0.00	0.00	0.01	0,00	0,01	0,00	0,00	0.00	0.01	0.00	0.00
	d_plvar5	0.0007	0,7899	0.7916	0.97	0.04	0.93	0.08	0,94	0,05	0,93	0,09	0.93	0.10	0.94	0.06
	d_plvar10	0.0060	0,3510	0.3854	1.00	0.00	0.99	0.02	0,98	0,02	0,99	0,02	0.99	0.02	0.98	0.02
	d_plvar20	0.3237	0,9116	0.0566	1.00	0.00	0.99	0.00	0,99	0,01	1,00	0,00	1.00	0.00	0.99	0.01
	d_FWRenyi025	0.7185	0,0027	0.0591	3.29	0.19	3.38	0.72	2,79	1,33	3,56	0,20	3.17	1.00	3.56	0.21
	d_FWRenyi4	0.7925	0,2392	0.4969	1.95	0.32	1.81	0.56	1,52	0,76	1,90	0,47	1.79	0.67	1.84	0.46

Subgruppe HI⁺

	Parameter M: Median	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)		L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)		ABI>0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0.3465	0.1520	0.5946	72.33	12.00	70.50	10.66	68.33	9.03	74.10	12.39	70.33	9.92	72.30	12.40
	BMI	0.1112	0.4377	0.1777	24.59	3.77	28.64	5.09	27.91	6.54	25.65	2.56	27.50	4.59	26.02	5.24
	EF	0.3892	0.8697	0.1760	34.22	5.63	36.40	6.38	35.22	5.95	35.50	6.31	33.33	6.76	37.20	4.78
	NYHA	0.6777	0.6777	1.0000	2.56	0.53	2.40	0.70	2.56	0.53	2.40	0.70	2.44	0.73	2.50	0.53
Vasera	R-ABI	0.5656	0.0402	0.0021	1.01	0.24	1.06	0.20	1.15	0.22	0.93	0.16	1.20	0.13	0.89	0.17
	L-ABI	0.8057	0.0852	0.0010	0.92	0.22	0.87	0.13	0.99	0.14	0.81	0.17	1.02	0.11	0.78	0.14
	PWV	0.0002	1.0000	0.8702	5.46	1.05	8.44	1.33	7.12	2.11	6.96	1.85	6.92	2.19	7.13	1.76
	PWV*	0.0134	0.8597	0.9296	6.58	0.85	8.19	3.30	7.93	2.56	6.84	2.42	7.89	2.61	6.88	2.39
	B-PWV	0.6242	0.0604	0.3691	6.96	1.53	6.93	2.19	6.10	2.22	7.70	1.07	6.58	2.23	7.27	1.50
	LB-PWV	0.7728	0.7003	0.4414	6.27	2.29	6.32	2.45	6.39	1.78	6.22	2.80	7.03	1.45	5.47	2.87
	R-PWV	0.4142	0.0033	0.0500	12.85	4.29	14.57	2.20	12.71	1.03	14.70	4.44	12.32	4.15	15.05	1.87
	L-PWV	0.2055	0.0002	0.2883	13.54	2.40	14.45	1.91	12.17	0.69	15.69	1.51	13.66	2.58	14.34	1.76
	C-AI	0.5401	0.3689	0.4377	1.23	0.21	1.45	0.53	1.38	0.45	1.31	0.41	1.28	0.46	1.40	0.39
	RA-UT	0.8382	0.7132	0.0101	182	34	180	47	175	27	187	50	158	23	202	42
	LA-UT	0.9349	0.7439	0.2055	180	31	177	27	179	27	178	31	169	26	187	29
HRV	meanNN	0.1914	0.8703	0.2207	882	201	1006	144	940	182	954	188	885	171	1004	177
	sdNN	0.1914	0.9349	0.2885	35	23	45	17	40	22	40	20	35	21	44	20
	cvNN	0.2885	0.8703	0.3272	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.02	0.04	0.02
	sdaNN1	0.2885	0.8703	0.3691	16.19	10.02	21.08	6.91	18.73	8.45	18.79	9.28	17.08	9.37	20.28	8.13
	sdaNN5	0.1651	0.8703	0.8703	11.05	8.47	16.21	8.56	13.18	8.30	14.28	9.44	13.35	9.24	14.13	8.64
	sdaNN10	0.0500	0.7440	0.2530	8.67	8.40	16.73	11.43	13.65	13.45	12.24	8.10	10.14	7.80	15.41	12.60
	rmssd	0.3272	0.3691	0.1651	24.64	17.63	36.21	24.07	30.83	27.73	30.64	15.56	27.12	24.96	33.97	18.64
	pNN50	0.4142	0.9349	0.0412	0.02	0.02	0.10	0.14	0.06	0.10	0.07	0.12	0.04	0.10	0.09	0.11
	pNN100	0.5675	0.4622	0.0863	0.01	0.01	0.04	0.06	0.03	0.07	0.02	0.03	0.02	0.07	0.02	0.03
	pNN200	0.4024	0.0363	0.4024	0.00	0.00	0.01	0.02	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
	pNNI10	0.3691	0.6242	0.1914	0.59	0.19	0.51	0.28	0.52	0.18	0.58	0.28	0.62	0.20	0.48	0.26
	pNNI20	0.2885	0.8703	0.1416	0.84	0.13	0.72	0.24	0.78	0.15	0.78	0.25	0.85	0.16	0.71	0.22
	pNNI30	0.4142	0.8065	0.1208	0.93	0.07	0.81	0.20	0.88	0.11	0.85	0.19	0.92	0.12	0.82	0.18
	pNNI50	0.4142	0.9349	0.0412	0.98	0.02	0.90	0.14	0.94	0.10	0.93	0.12	0.96	0.10	0.91	0.11

	Parameter M: Median	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)		L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)		ABI>0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
HRV	renyi2	0.1651	1.0000	0.2530	3.38	1.12	4.00	0.60	3.73	0.97	3.69	0.92	3.47	1.00	3.92	0.83
	renyi4	0.1914	0.8703	0.3272	3.18	1.12	3.78	0.59	3.51	0.96	3.49	0.92	3.26	0.98	3.71	0.84
	renyi025	0.2207	1.0000	0.1914	4.45	0.77	4.77	0.64	4.64	0.75	4.60	0.69	4.41	0.75	4.80	0.63
	Shannon	0.1914	0.9349	0.1651	3.66	1.08	4.27	0.63	4.01	0.97	3.94	0.89	3.74	0.99	4.19	0.80
	ULF	0.0500	0.7440	0.6831	29	33	80	74	58	64	54	65	58	72	54	57
	VLF	0.3691	0.4624	0.5136	307	513	235	172	236	179	298	485	176	164	352	475
	LF	0.2207	0.6242	0.3272	52	63	109	141	104	150	62	64	82	152	82	69
	HF	0.1651	0.4142	0.1416	20	16	96	134	67	140	54	59	77	148	45	33
	XHF	0.1914	0.5136	0.1651	23	17	108	141	71	147	65	68	83	155	54	45
	XF	0.0724	0.6831	0.2530	8	7	42	68	34	74	18	18	34	75	18	12
	P	0.1416	0.7440	0.4624	407	592	520	338	465	372	469	557	393	398	533	531
	LF/HF	0.8703	0.2885	0.6831	2.18	2.04	2.02	1.71	2.60	1.79	1.64	1.81	2.04	1.71	2.14	2.00
	LF/P	0.3272	0.9349	0.2530	0.12	0.07	0.17	0.10	0.16	0.12	0.14	0.07	0.13	0.11	0.16	0.07
	HF/P	0.8703	0.5676	0.9349	0.15	0.12	0.15	0.13	0.14	0.15	0.16	0.10	0.16	0.15	0.14	0.10
	XHF/PX	1.0000	0.4624	0.8065	0.17	0.16	0.17	0.14	0.16	0.18	0.18	0.12	0.18	0.18	0.16	0.12
	VLF/P	0.1651	0.5136	0.8703	0.65	0.14	0.51	0.23	0.60	0.24	0.55	0.17	0.57	0.24	0.57	0.18
	ULF/P	0.0724	0.8703	0.3691	0.08	0.05	0.18	0.15	0.11	0.05	0.15	0.16	0.14	0.09	0.13	0.15
	(ULF+VLF+LF)/P	0.8703	0.5676	0.9349	0.85	0.12	0.85	0.13	0.86	0.15	0.84	0.10	0.84	0.15	0.86	0.10
	(ULF+VLF)/P	0.9349	0.5676	0.6242	0.73	0.12	0.68	0.20	0.71	0.21	0.70	0.12	0.71	0.21	0.70	0.13
	UVLF	0.2207	0.4142	0.5676	387	584	424	248	398	274	414	546	316	276	488	531
	LFN	0.8703	0.2885	0.6831	0.53	0.29	0.58	0.19	0.62	0.26	0.50	0.21	0.54	0.27	0.57	0.21
	HFN	0.8703	0.2885	0.6831	0.47	0.29	0.42	0.19	0.38	0.26	0.50	0.21	0.46	0.27	0.43	0.21
	FWShannon	0.5136	0.5136	0.2530	2.29	0.38	2.50	0.73	2.47	0.46	2.34	0.69	2.23	0.54	2.55	0.60
	Forbword	0.6524	0.8699	0.1404	40.44	5.66	32.30	17.33	36.89	11.27	35.50	15.81	39.56	12.28	33.10	14.42
	wpsum02	0.2885	0.9349	0.3272	0.76	0.24	0.67	0.20	0.71	0.19	0.71	0.25	0.77	0.21	0.66	0.22
	wpsum13	0.3272	0.5136	0.8703	0.10	0.15	0.10	0.08	0.09	0.07	0.11	0.15	0.08	0.08	0.12	0.14
	wsdvar	0.2885	0.9349	0.5676	0.89	0.68	1.10	0.46	1.04	0.46	0.96	0.67	0.89	0.55	1.09	0.59
	phvar2	0.6831	0.6831	0.1025	0.42	0.16	0.47	0.25	0.46	0.17	0.42	0.25	0.37	0.17	0.51	0.22
	plvar5	0.8629	0.2269	0.5457	0.03	0.07	0.03	0.09	0.00	0.01	0.06	0.10	0.03	0.07	0.03	0.09
	phvar5	0.5676	0.8065	0.1416	0.16	0.11	0.24	0.21	0.20	0.12	0.20	0.21	0.13	0.13	0.26	0.19
	plvar10	0.5129	0.4616	0.2522	0.15	0.20	0.16	0.26	0.08	0.14	0.22	0.27	0.16	0.18	0.15	0.27
	phvar10	0.1906	0.9348	0.1202	0.03	0.03	0.10	0.14	0.05	0.04	0.09	0.15	0.03	0.04	0.10	0.14
	plvar20	0.4624	0.8065	0.1914	0.54	0.33	0.42	0.40	0.41	0.33	0.53	0.40	0.59	0.35	0.37	0.36

	Parameter	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)		L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)		ABI>0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
	M: Median				MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	FWRenyi025	0.6831	0.8703	0.1651	3.08	0.34	3.25	0.53	3.17	0.38	3.16	0.52	3.04	0.42	3.28	0.46
	s_meanNN	0.2885	0.0864	0.7440	97.60	14.07	92.02	11.63	99.37	12.67	90.42	11.95	95.47	14.15	93.93	12.17
	s_sdNN	0.4142	0.6242	0.0071	9.38	4.58	7.32	2.34	8.50	4.80	8.11	2.41	6.72	3.74	9.71	3.03
	s_cvNN	0.4142	0.4624	0.0043	0.09	0.04	0.08	0.03	0.08	0.04	0.09	0.02	0.07	0.03	0.10	0.02
	s_sdaNN1	0.6242	0.4142	0.0275	5.61	4.03	4.99	2.02	5.38	4.18	5.20	1.78	4.81	4.30	5.71	1.36
	s_sdaNN5	0.5136	0.6831	0.1914	4.51	4.67	4.16	1.99	4.64	4.69	4.04	1.93	4.37	4.78	4.29	1.78
	s_sdaNN10	0.5136	1.0000	0.2207	4.42	5.25	4.18	2.27	4.99	5.34	3.67	1.86	4.43	5.24	4.17	2.28
	s_rmssd	0.4142	0.5136	0.7440	4.48	2.78	2.99	0.64	4.36	2.78	3.09	0.85	3.24	1.21	4.10	2.60
	s_pNNI10	0.2530	0.5676	0.4142	0.97	0.04	0.99	0.01	0.97	0.04	0.99	0.01	0.99	0.02	0.97	0.04
	s_renyi2	0.4624	0.3691	0.0071	2.40	0.57	2.18	0.35	2.24	0.58	2.33	0.36	2.09	0.55	2.46	0.31
	s_renyi4	0.3272	0.4624	0.0143	2.23	0.59	1.98	0.34	2.06	0.59	2.14	0.37	1.91	0.55	2.27	0.34
	s_renyi025	0.2530	0.6831	0.0179	3.26	0.52	3.04	0.43	3.08	0.61	3.20	0.34	2.86	0.50	3.39	0.29
	s_Shannon	0.4624	0.5136	0.0055	2.65	0.52	2.44	0.38	2.48	0.56	2.58	0.36	2.31	0.53	2.74	0.25
	s_ULF	0.6242	0.3272	0.0604	4.19	3.10	4.12	4.06	3.38	2.99	4.85	4.00	2.99	3.18	5.20	3.68
	s_VLF	0.7440	0.5676	0.0071	13.14	15.92	8.40	7.55	9.72	11.85	11.48	12.94	4.49	3.64	16.18	14.51
	s_LF	1.0000	0.6831	0.1416	5.21	11.96	1.42	0.96	5.13	11.98	1.50	1.03	1.14	0.99	5.09	11.25
	s_HF	0.3691	0.6831	0.9349	1.98	3.18	0.56	0.44	2.01	3.18	0.53	0.37	0.66	0.49	1.74	3.07
	s_XHF	0.3272	0.6242	0.9349	2.13	3.26	0.61	0.47	2.13	3.27	0.61	0.40	0.77	0.57	1.83	3.16
	s_XF	0.7440	0.9349	0.3272	1.29	2.86	0.30	0.31	1.31	2.86	0.28	0.28	0.27	0.32	1.21	2.71
	s_P	0.5676	0.9349	0.0025	24.52	25.27	14.50	9.22	20.23	24.22	18.36	13.50	9.28	4.40	28.21	22.35
	s_LF/HF	0.4624	0.7440	0.1914	3.03	2.82	3.43	2.03	3.12	2.62	3.34	2.28	2.37	1.86	4.02	2.61
	s_LF/P	0.6831	0.7440	0.5676	0.12	0.13	0.13	0.12	0.14	0.15	0.11	0.10	0.14	0.13	0.11	0.12
	s_HF/P	0.6242	0.5136	0.1914	0.09	0.16	0.08	0.11	0.13	0.18	0.05	0.06	0.10	0.11	0.07	0.15
	s_XHF/PX	0.6242	0.4624	0.1208	0.10	0.16	0.08	0.11	0.13	0.18	0.06	0.06	0.11	0.11	0.08	0.15
	s_VLF/P	0.8703	0.3691	0.3272	0.49	0.21	0.53	0.21	0.48	0.24	0.54	0.18	0.47	0.21	0.55	0.21
	s_ULF/P	0.8703	0.5136	0.9349	0.30	0.23	0.27	0.16	0.26	0.22	0.30	0.18	0.30	0.21	0.27	0.19
	s_(ULF+VLF+LF)/P	0.6242	0.5136	0.1914	0.91	0.16	0.92	0.11	0.87	0.18	0.95	0.06	0.90	0.11	0.93	0.15
	s_(ULF+VLF)/P	1.0000	0.4624	0.5136	0.79	0.21	0.79	0.19	0.74	0.22	0.84	0.15	0.76	0.19	0.81	0.20
	s_UVLF	0.8065	0.6242	0.0043	22.54	24.44	13.94	9.49	18.22	23.09	17.83	13.63	8.62	4.56	26.47	21.76
	s_LFN	0.4624	0.7440	0.1914	0.63	0.23	0.70	0.20	0.62	0.27	0.71	0.13	0.62	0.20	0.71	0.22
	s_HFN	0.4624	0.7440	0.1914	0.37	0.23	0.30	0.20	0.38	0.27	0.29	0.13	0.38	0.20	0.29	0.22
	s_FWShannon	0.8703	0.3272	0.6242	2.73	0.47	2.72	0.38	2.87	0.51	2.59	0.27	2.77	0.45	2.68	0.40

	Parameter	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)		L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)		ABI>0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
	M: Median				MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	s_FWShannon	0.8703	0.3272	0.6242	2.73	0.47	2.72	0.38	2.87	0.51	2.59	0.27	2.77	0.45	2.68	0.40
	s_Forword	0.2049	0.3904	0.6826	26.11	11.11	31.50	8.09	31.50	6.64	26.11	12.14	29.44	10.17	28.50	9.89
	s_wpsum02	0.3691	0.4142	0.0275	0.32	0.16	0.37	0.12	0.37	0.16	0.33	0.12	0.42	0.16	0.28	0.08
	s_wpsum13	0.8065	0.0864	0.0412	0.38	0.18	0.34	0.17	0.29	0.19	0.42	0.14	0.28	0.19	0.43	0.12
	s_wsdvar	0.8065	0.0604	0.0412	1.99	0.37	1.89	0.37	1.80	0.40	2.06	0.30	1.76	0.41	2.10	0.24
	s_plvar2	1.0000	0.1416	1.0000	0.17	0.16	0.17	0.20	0.12	0.13	0.21	0.20	0.19	0.22	0.14	0.12
	s_phvar2	0.3691	0.5676	0.6242	0.06	0.07	0.01	0.02	0.04	0.06	0.03	0.06	0.03	0.06	0.04	0.05
	s_plvar5	0.4142	0.1914	0.5136	0.63	0.31	0.75	0.24	0.58	0.34	0.80	0.14	0.70	0.31	0.69	0.25
	s_plvar10	0.1025	0.2530	0.5136	0.89	0.13	0.96	0.04	0.89	0.13	0.96	0.04	0.94	0.07	0.91	0.12
	s_plvar20	0.6831	0.6242	0.2207	0.86	0.33	0.89	0.31	0.87	0.33	0.89	0.31	0.99	0.01	0.78	0.41
	s_FWRenyi025	0.4142	0.4624	0.5676	3.50	0.28	3.40	0.24	3.39	0.20	3.51	0.31	3.43	0.31	3.46	0.22
diastolische HRV	d_meanNN	0.2135	0.7898	0.0263	42.64	12.04	48.46	9.90	47.82	10.58	44.31	11.59	52.06	9.94	40.92	9.45
	d_sdNN	0.3284	0.6569	0.7223	3.30	1.12	4.07	1.69	3.40	0.88	3.98	1.83	3.61	0.71	3.82	1.93
	d_cvNN	0.7898	0.2863	0.1826	0.08	0.03	0.09	0.03	0.07	0.02	0.09	0.03	0.07	0.02	0.09	0.03
	d_sdaNN1	0.0410	0.9292	0.5340	2.04	0.88	3.01	1.42	2.40	0.93	2.73	1.54	2.63	1.07	2.54	1.48
	d_sdaNN5	0.0756	0.9292	0.7223	1.72	0.99	2.67	1.36	2.14	1.04	2.33	1.49	2.33	1.15	2.17	1.42
	d_sdaNN10	0.0410	0.9292	0.7223	1.57	0.95	2.77	1.37	2.19	1.28	2.27	1.42	2.28	1.11	2.20	1.53
	d_rmssd	0.9292	0.5340	0.1551	1.46	0.32	1.58	0.51	1.59	0.41	1.47	0.46	1.65	0.39	1.42	0.45
	d_pNNi10	0.1292	0.4857	0.7429	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	d_renyi2	0.6831	0.8065	0.6242	1.38	0.53	1.45	0.37	1.43	0.47	1.41	0.44	1.47	0.37	1.38	0.51
	d_renyi4	0.6242	0.8065	0.6831	1.22	0.53	1.28	0.36	1.26	0.47	1.24	0.43	1.29	0.38	1.21	0.50
	d_renyi025	0.8703	0.8703	0.5136	2.17	0.53	2.24	0.38	2.24	0.43	2.18	0.49	2.30	0.36	2.13	0.52
	d_Shannon	0.6242	0.8065	0.5676	1.60	0.52	1.69	0.37	1.66	0.45	1.64	0.45	1.71	0.37	1.60	0.51
	d_ULF	0.5340	0.7898	0.7898	1.14	1.44	1.43	1.96	1.26	1.41	1.33	1.99	1.26	1.39	1.33	2.00
	d_VLF	0.5940	0.3284	0.5340	1.92	2.26	2.20	1.93	1.58	1.25	2.47	2.48	1.45	1.03	2.57	2.52
	d_LF	0.2481	0.7898	0.9292	0.35	0.18	0.28	0.19	0.31	0.17	0.31	0.20	0.30	0.17	0.32	0.21
	d_HF	0.9292	0.9292	0.0506	0.10	0.03	0.12	0.09	0.12	0.10	0.10	0.05	0.15	0.09	0.08	0.04
	d_XHF	1.0000	1.0000	0.0506	0.12	0.04	0.14	0.11	0.14	0.11	0.12	0.06	0.17	0.10	0.10	0.06
	d_XF	0.4239	0.5940	0.7898	0.06	0.03	0.05	0.04	0.06	0.03	0.05	0.04	0.06	0.04	0.05	0.03

	Parameter	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=10)		PWV>M (N=10)		L_PWV<M (N=10)		L_PWV>M (N=10)		ABI>0.9 (N=10)		ABI<0.9 (N=10)	
	M: Median				MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
diastolische BPV	d_P	0.5940	0.4772	0.7898	3.51	2.95	4.02	3.85	3.28	2.26	4.21	4.16	3.16	2.05	4.30	4.22
	d_LF/HF	0.8590	0.5340	0.2863	3.90	2.54	3.20	1.84	3.75	2.60	3.31	1.82	2.50	1.39	4.32	2.35
	d_LF/P	0.1551	1.0000	0.5940	0.15	0.13	0.09	0.04	0.14	0.14	0.09	0.04	0.11	0.04	0.12	0.13
	d_HF/P	0.7898	0.8590	0.2135	0.04	0.02	0.06	0.08	0.06	0.08	0.04	0.03	0.07	0.08	0.04	0.03
	d_XHF/PX	0.6569	0.7898	0.1826	0.05	0.03	0.06	0.08	0.07	0.09	0.05	0.03	0.08	0.09	0.04	0.03
	d_VLF/P	0.6569	0.1551	0.3743	0.51	0.19	0.53	0.18	0.45	0.17	0.57	0.17	0.46	0.18	0.57	0.17
	d_ULF/P	0.7223	0.5340	0.2863	0.30	0.20	0.32	0.14	0.34	0.19	0.29	0.16	0.36	0.18	0.28	0.15
	d_(ULF+VLF+LF)/P	0.7898	0.8590	0.2135	0.96	0.02	0.94	0.08	0.94	0.08	0.96	0.03	0.93	0.08	0.96	0.03
	d_(ULF+VLF)/P	0.4239	0.4772	0.2481	0.81	0.14	0.86	0.09	0.80	0.16	0.87	0.07	0.82	0.09	0.84	0.14
	d_UVLF	0.6569	0.4239	0.7223	3.41	2.94	3.90	3.86	3.16	2.28	4.11	4.15	3.02	2.08	4.22	4.20
	d_LFN	0.8590	0.5340	0.2863	0.75	0.10	0.70	0.19	0.71	0.21	0.73	0.09	0.66	0.19	0.77	0.10
	d_HFN	0.8590	0.5340	0.2863	0.25	0.10	0.30	0.19	0.29	0.21	0.27	0.09	0.34	0.19	0.23	0.10
	d_FWShannon	0.6831	0.9349	0.9349	2.46	0.95	2.69	0.37	2.48	0.97	2.67	0.32	2.48	0.99	2.67	0.28
	d_Forword	0.5948	0.7746	0.2197	29.11	14.42	29.40	7.71	30.33	13.32	28.30	9.18	32.89	13.64	26.00	7.33
	d_wpsum02	0.5136	0.1914	0.2207	0.43	0.27	0.33	0.12	0.44	0.26	0.32	0.13	0.45	0.25	0.31	0.15
	d_wpsum13	0.4624	0.1651	0.0724	0.31	0.19	0.39	0.18	0.29	0.20	0.41	0.15	0.29	0.19	0.41	0.16
	d_wsdvar	0.5136	0.1416	0.1025	1.72	0.73	2.01	0.37	1.66	0.74	2.06	0.31	1.66	0.71	2.07	0.35
	d_plvar2	0.6242	0.1208	0.0724	0.63	0.21	0.55	0.27	0.50	0.27	0.67	0.18	0.49	0.27	0.67	0.17
	d_phvar2	0.3634	0.8558	0.7162	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
	d_plvar5	0.5136	0.3691	0.3272	0.94	0.04	0.96	0.04	0.94	0.04	0.95	0.05	0.94	0.04	0.96	0.04
	d_plvar10	0.0864	0.7440	0.8065	0.99	0.01	0.99	0.01	0.99	0.00	0.99	0.01	0.99	0.01	0.99	0.01
	d_plvar20	0.0724	0.3272	0.2530	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	d_FWRenyi025	0.1651	0.6242	0.5136	3.19	1.20	3.44	0.19	3.15	1.19	3.48	0.21	3.09	1.18	3.53	0.14
	d_FWRenyi4	0.4142	0.6831	0.4624	1.66	0.70	1.89	0.49	1.71	0.78	1.84	0.38	1.79	0.79	1.77	0.37

Subgruppe HI

	Parameter M: Median	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)		L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)		ABI>0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
klin. Daten	Age	0.6653	0.0094	0.7456	65.19	11.00	63.76	10.02	59.75	10.51	68.88	8.26	65.44	10.08	63.53	10.85
	BMI	0.1051	0.7063	0.0704	25.78	3.88	27.79	3.44	27.04	3.78	26.53	3.83	25.64	3.76	27.93	3.49
	EF	0.8708	0.1932	0.3203	64.13	10.86	65.00	10.02	62.13	9.60	66.88	10.65	66.56	10.87	62.71	9.64
	NYHA	0.9372	0.4785	0.6366	1.31	0.60	1.29	0.85	1.19	0.75	1.41	0.71	1.25	0.58	1.35	0.86
Vasera	R-ABI	0.4820	0.1764	0.0000	0.99	0.22	0.90	0.33	0.87	0.30	1.01	0.25	1.14	0.09	0.76	0.27
	L-ABI	0.0222	0.9548	0.0000	1.07	0.16	0.88	0.20	0.98	0.22	0.96	0.20	1.12	0.11	0.82	0.16
	PWV	0.0000	0.2582	0.3757	5.67	0.78	8.38	2.15	6.94	2.74	7.11	1.29	7.02	2.50	7.03	1.70
	PWV*	0.0415	0.1773	0.7087	6.73	1.58	7.73	2.41	6.93	2.72	7.61	1.20	7.38	2.13	7.15	2.12
	B-PWV	0.7630	0.6647	0.9850	7.42	1.46	7.19	2.14	7.15	1.90	7.46	1.75	7.41	1.23	7.20	2.28
	LB-PWV	0.4984	0.7119	0.1967	7.13	2.59	7.05	1.11	6.80	2.03	7.35	1.85	7.22	2.20	6.84	1.31
	R-PWV	0.7919	0.0001	0.0053	13.73	4.30	14.84	5.28	11.42	3.13	17.16	4.43	16.38	3.32	12.19	5.16
	L-PWV	0.5977	0.0000	0.0288	14.16	2.67	14.40	2.22	12.38	0.92	16.17	1.90	15.32	2.69	13.23	1.60
	C-AI	0.4665	0.4794	0.5463	1.51	0.69	1.24	0.30	1.30	0.48	1.44	0.59	1.38	0.53	1.34	0.55
	RA-UT	0.7220	0.6926	0.0012	187	60	180	53	193	68	173	38	151	27	218	58
	LA-UT	0.7517	0.3229	0.0064	174	31	170	35	167	33	177	32	157	23	188	34
HRV	meanNN	0.1681	0.5977	0.6917	959	202	869	188	924	217	899	180	930	155	895	231
	sdNN	0.9548	0.9699	0.0565	49	44	55	50	52	47	53	47	32	8	70	58
	cvNN	0.8355	0.7919	0.1358	0.06	0.07	0.07	0.07	0.06	0.08	0.06	0.06	0.03	0.01	0.09	0.09
	sdaNN1	0.5583	0.2000	0.1567	22.75	19.01	32.70	29.94	26.73	28.39	29.34	23.16	17.75	6.17	37.11	32.28
	sdaNN5	0.5332	0.4975	0.2059	15.33	9.71	29.24	31.62	19.75	20.84	25.69	28.35	13.64	7.01	30.73	31.47
	sdaNN10	0.1460	0.6242	0.0272	16.17	14.45	26.48	21.46	21.94	18.09	21.36	20.37	13.06	9.08	29.23	22.22
	rmssd	0.6369	0.7630	0.0565	34.24	32.56	35.65	35.43	35.22	34.09	34.76	34.17	19.57	9.14	48.60	41.12
	pNN50	0.7618	1.0000	0.0170	0.11	0.18	0.13	0.20	0.12	0.18	0.13	0.20	0.02	0.04	0.21	0.22
	pNN100	0.6857	0.7004	0.0294	0.04	0.09	0.05	0.10	0.04	0.09	0.05	0.10	0.01	0.01	0.08	0.12
	pNN200	0.5905	0.9683	0.0401	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.03	0.00	0.00	0.02	0.04
	pNNI10	0.8355	0.7919	0.0474	0.52	0.29	0.49	0.31	0.49	0.31	0.52	0.29	0.61	0.20	0.41	0.34
	pNNI20	0.7198	0.9100	0.0396	0.73	0.27	0.68	0.30	0.69	0.29	0.72	0.29	0.85	0.14	0.57	0.32
	pNNI30	0.8650	0.9399	0.0433	0.82	0.24	0.78	0.26	0.79	0.24	0.80	0.26	0.93	0.09	0.67	0.28
	pNNI50	0.7618	1.0000	0.0170	0.89	0.18	0.87	0.20	0.88	0.18	0.87	0.20	0.98	0.04	0.79	0.22

	Parameter M: Median	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)		L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)		ABI>0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
HRV	renyi2	0.7770	0.9399	0.0518	3.88	1.01	4.03	1.10	3.93	1.10	3.99	1.02	3.52	0.54	4.35	1.23
	renyi4	0.7770	0.9399	0.0361	3.68	1.03	3.83	1.09	3.74	1.10	3.78	1.04	3.30	0.56	4.17	1.22
	renyi025	0.9248	0.6511	0.0329	4.77	0.74	4.79	1.06	4.66	1.01	4.90	0.80	4.44	0.33	5.08	1.14
	Shannon	0.7770	0.9699	0.0434	4.16	0.93	4.29	1.09	4.17	1.08	4.29	0.96	3.82	0.46	4.59	1.21
	ULF	0.3170	0.1134	0.0518	65	57	234	414	140	373	169	247	60	72	238	410
	VLF	0.5840	0.6785	0.1358	234	402	275	400	240	392	271	409	111	81	383	509
	LF	0.7198	0.7063	0.0272	360	931	257	470	352	900	259	485	37	28	542	926
	HF	0.8949	0.9399	0.0272	158	407	118	224	156	394	117	230	17	13	242	413
	XHF	0.8355	0.9399	0.0329	175	460	144	267	175	446	142	274	19	15	282	472
	XF	0.9548	0.5977	0.0616	92	248	62	119	90	240	61	122	7	5	136	245
	P	0.8355	0.8505	0.0223	817	1755	884	1353	888	1759	817	1317	225	145	1406	1953
	LF/HF	0.4848	0.5217	0.4848	3.23	3.22	4.72	5.91	4.72	6.22	3.32	2.89	3.56	3.38	4.42	5.90
	LF/P	0.8061	0.2136	0.0434	0.25	0.17	0.23	0.11	0.27	0.16	0.21	0.12	0.18	0.08	0.30	0.16
	HF/P	0.2653	0.8505	0.3170	0.14	0.13	0.09	0.08	0.11	0.09	0.12	0.13	0.10	0.12	0.12	0.09
	XHF/PX	0.3749	0.8505	0.1926	0.16	0.15	0.10	0.09	0.12	0.09	0.14	0.15	0.12	0.14	0.14	0.10
	VLF/P	0.8355	0.7919	0.0223	0.39	0.17	0.41	0.16	0.41	0.17	0.40	0.17	0.48	0.17	0.34	0.13
	ULF/P	0.2653	0.3271	0.8949	0.21	0.18	0.27	0.17	0.21	0.17	0.27	0.18	0.24	0.17	0.24	0.18
	(ULF+VLF+LF)/P	0.2653	0.8505	0.3170	0.86	0.13	0.91	0.08	0.89	0.09	0.88	0.13	0.90	0.12	0.88	0.09
	(ULF+VLF)/P	0.4615	0.4510	0.0565	0.60	0.25	0.68	0.16	0.62	0.22	0.67	0.19	0.72	0.15	0.58	0.23
	UVLF	0.8061	0.7345	0.0246	659	1352	766	1142	732	1381	700	1093	208	137	1164	1561
	LFN	0.4848	0.5217	0.4848	0.67	0.16	0.72	0.15	0.72	0.13	0.68	0.18	0.67	0.19	0.72	0.12
	HFN	0.4848	0.5217	0.4848	0.33	0.16	0.28	0.15	0.28	0.13	0.32	0.18	0.33	0.19	0.28	0.12
	FWShannon	0.9548	0.9699	0.1460	2.41	0.61	2.37	0.64	2.36	0.64	2.42	0.61	2.24	0.38	2.52	0.76
	Forbword	0.6773	1.0000	0.0375	33.27	12.60	29.06	18.10	31.69	15.73	30.38	16.08	38.33	6.41	24.59	18.58
	wpsum02	0.8651	0.7345	0.1460	0.69	0.28	0.61	0.37	0.66	0.32	0.63	0.34	0.79	0.12	0.52	0.39
	wpsum13	0.8651	0.6511	0.1926	0.11	0.18	0.18	0.24	0.14	0.22	0.16	0.20	0.06	0.04	0.23	0.26
	wsdvar	0.8949	0.7063	0.1926	1.07	0.61	1.21	0.85	1.08	0.77	1.20	0.72	0.87	0.30	1.38	0.92
	phvar2	0.7482	0.7919	0.0474	0.47	0.27	0.49	0.29	0.50	0.29	0.47	0.27	0.38	0.18	0.57	0.32
	plvar5	0.6466	0.6331	0.0829	0.03	0.06	0.06	0.15	0.06	0.16	0.02	0.05	0.02	0.03	0.07	0.16
	phvar5	0.8949	0.7919	0.0565	0.25	0.24	0.29	0.27	0.29	0.26	0.25	0.26	0.14	0.12	0.39	0.29
	plvar10	0.7759	0.8498	0.0386	0.19	0.27	0.20	0.32	0.20	0.33	0.18	0.26	0.19	0.22	0.19	0.35
	phvar10	0.6099	0.8652	0.0432	0.11	0.18	0.15	0.19	0.14	0.18	0.12	0.19	0.03	0.05	0.22	0.21
	plvar20	0.7626	0.7487	0.0565	0.44	0.38	0.40	0.39	0.40	0.40	0.45	0.37	0.55	0.30	0.31	0.41

	Parameter	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)		L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)		ABI>0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
	M: Median				MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	FWRenyi025	0.5840	0.8211	0.3356	1.63	0.63	1.50	0.51	1.58	0.58	1.54	0.56	1.40	0.30	1.71	0.70
	s_meanNN	0.1460	0.0159	0.1926	102.02	22.45	116.84	31.07	98.42	21.29	121.37	29.71	113.57	20.75	106.65	33.39
	s_sdNN	0.4615	0.4070	0.4848	8.79	2.77	9.04	4.84	8.34	3.72	9.51	4.19	8.02	2.16	9.72	4.96
	s_cvNN	0.3356	0.7063	0.1801	0.09	0.04	0.08	0.03	0.09	0.04	0.08	0.03	0.07	0.02	0.09	0.04
	s_sdaNN1	0.9248	0.3657	0.5332	5.41	2.41	5.92	3.37	5.21	2.87	6.15	2.99	4.91	1.85	6.37	3.54
	s_sdaNN5	0.7770	0.3657	0.4168	4.06	2.32	4.66	3.09	3.84	2.18	4.93	3.17	3.74	2.15	4.94	3.11
	s_sdaNN10	0.1358	0.0648	0.1262	3.72	3.16	4.93	2.82	3.57	3.01	5.16	2.87	3.44	2.48	5.18	3.25
	s_rmssd	0.8061	0.8802	0.0361	3.54	1.34	4.28	3.05	3.97	2.35	3.90	2.52	3.12	0.96	4.66	3.02
	s_pNNI10	0.6095	0.8503	0.1164	0.99	0.01	0.98	0.03	0.98	0.03	0.99	0.03	0.99	0.01	0.98	0.03
	s_renyi2	0.5840	0.4510	0.6102	2.47	0.48	2.47	0.58	2.39	0.55	2.55	0.50	2.43	0.39	2.51	0.63
	s_renyi4	0.6641	0.5465	0.6641	2.29	0.47	2.29	0.56	2.22	0.53	2.36	0.50	2.26	0.41	2.32	0.60
	s_renyi025	0.6917	0.3089	0.2494	3.28	0.54	3.30	0.71	3.18	0.67	3.40	0.58	3.16	0.42	3.41	0.76
	s_Shannon	0.5087	0.3860	0.4848	2.72	0.48	2.71	0.61	2.62	0.58	2.81	0.51	2.65	0.38	2.77	0.66
	s_ULF	0.8355	0.1521	0.7198	3.87	2.66	6.58	8.27	4.42	5.31	6.20	7.32	5.14	5.73	5.46	7.03
	s_VLF	0.8355	0.4739	0.9248	9.92	6.90	14.33	25.19	9.25	7.65	15.28	25.57	9.60	6.65	14.61	25.19
	s_LF	0.8949	0.6242	0.3955	2.91	1.92	3.39	2.99	3.13	2.77	3.21	2.34	2.65	1.84	3.63	2.98
	s_HF	0.3170	0.4287	0.0223	0.81	0.93	1.04	0.98	1.12	1.17	0.75	0.64	0.55	0.49	1.27	1.13
	s_XHF	0.3170	0.4975	0.0223	0.91	1.11	1.22	1.25	1.28	1.49	0.87	0.76	0.61	0.57	1.48	1.43
	s_XF	0.4615	0.7919	0.0396	0.32	0.35	0.48	0.48	0.39	0.42	0.42	0.44	0.25	0.31	0.54	0.47
	s_P	0.9248	0.4510	0.8949	17.51	9.13	25.35	29.17	17.92	13.88	25.43	28.20	17.94	10.42	24.97	28.89
	s_LF/HF	0.8651	0.0595	0.1358	5.46	4.63	4.22	2.63	4.13	3.91	5.48	3.46	6.05	4.43	3.70	2.55
	s_LF/P	0.8355	0.5217	0.7770	0.17	0.09	0.16	0.06	0.18	0.09	0.15	0.06	0.15	0.07	0.17	0.08
	s_HF/P	0.6369	0.0648	0.0616	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07	0.04	0.02	0.04	0.03	0.08	0.07
	s_XHF/PX	0.5583	0.0973	0.0396	0.06	0.07	0.07	0.06	0.09	0.08	0.04	0.02	0.04	0.03	0.09	0.08
	s_VLF/P	0.5087	0.5465	0.2342	0.52	0.14	0.50	0.19	0.48	0.16	0.53	0.18	0.54	0.16	0.48	0.18
	s_ULF/P	0.7198	0.7345	0.6917	0.25	0.16	0.28	0.19	0.26	0.18	0.28	0.18	0.27	0.18	0.26	0.17
	s_(ULF+VLF+LF)/P	0.6369	0.0648	0.0616	0.94	0.06	0.94	0.06	0.92	0.07	0.96	0.02	0.96	0.03	0.92	0.07
	s_(ULF+VLF)/P	0.8355	0.0973	0.1567	0.77	0.13	0.78	0.10	0.74	0.13	0.81	0.07	0.81	0.08	0.75	0.13
	s_UVLF	0.9548	0.4070	0.9248	16.70	9.00	24.31	28.68	16.80	13.28	24.68	27.83	17.39	10.18	23.70	28.49
	s_LFN	0.8651	0.0595	0.1358	0.76	0.15	0.76	0.14	0.71	0.18	0.81	0.07	0.81	0.09	0.72	0.17
	s_HFN	0.8651	0.0595	0.1358	0.24	0.15	0.24	0.14	0.29	0.18	0.19	0.07	0.19	0.09	0.28	0.17

	Parameter M: Median	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)		L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)		ABI>0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
					MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
systolische BPV	s_FWS Shannon	0.6369	0.0348	0.1681	2.76	0.29	2.81	0.33	2.67	0.25	2.90	0.32	2.71	0.20	2.85	0.38
	s_Forward	0.4840	0.1216	0.0244	29.20	9.75	30.35	10.27	32.94	7.20	26.69	11.37	34.13	6.40	26.00	10.98
	s_wpsum02	0.5087	0.2427	0.1085	0.33	0.17	0.38	0.18	0.31	0.16	0.40	0.18	0.40	0.15	0.31	0.19
	s_wpsum13	0.4848	0.7919	0.8651	0.35	0.17	0.30	0.15	0.32	0.16	0.34	0.17	0.32	0.13	0.33	0.19
	s_wsdvar	0.4389	0.8505	0.4848	1.93	0.43	1.83	0.41	1.89	0.41	1.86	0.43	1.85	0.36	1.90	0.47
	s_plvar2	0.4061	0.2000	0.0361	0.08	0.13	0.05	0.08	0.07	0.14	0.06	0.05	0.09	0.12	0.04	0.07
	s_phvar2	0.5840	0.6242	0.0361	0.03	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.03	0.04	0.02	0.03	0.05	0.05
	s_plvar5	0.9548	0.4287	0.0670	0.63	0.28	0.62	0.32	0.55	0.36	0.70	0.20	0.73	0.21	0.54	0.33
	s_plvar10	0.5840	0.9399	0.0791	0.94	0.06	0.93	0.13	0.93	0.11	0.94	0.09	0.97	0.04	0.91	0.12
	s_plvar20	0.8644	0.9698	0.0059	0.72	0.45	0.70	0.47	0.68	0.48	0.74	0.44	0.99	0.02	0.47	0.51
	s_FWRenyi025	0.8061	0.0595	0.0202	3.43	0.22	3.41	0.27	3.34	0.21	3.51	0.25	3.32	0.18	3.52	0.25
diastolische HRV	d_meanNN	0.3210	0.0481	0.1771	46.34	15.27	53.77	20.94	44.15	15.93	57.10	19.59	53.38	13.94	47.97	21.97
	d_sdNN	0.3210	0.2357	0.4273	4.33	1.48	4.07	1.85	3.87	1.46	4.53	1.85	3.91	1.27	4.42	1.95
	d_cvNN	0.3613	0.6353	0.1902	0.11	0.07	0.09	0.05	0.10	0.07	0.09	0.04	0.08	0.06	0.11	0.06
	d_sdaNN1	0.5254	0.1921	0.4507	3.05	1.45	2.73	1.23	2.69	1.41	3.08	1.24	2.70	1.31	3.02	1.35
	d_sdaNN5	0.9683	0.6353	0.3210	2.53	1.52	2.34	1.06	2.34	1.40	2.52	1.15	2.25	1.43	2.57	1.14
	d_sdaNN10	0.5516	0.1790	0.4507	2.22	1.91	2.29	1.30	2.03	1.80	2.51	1.32	2.09	1.65	2.40	1.55
	d_rmssd	1.0000	0.6073	0.2664	1.94	0.74	1.98	1.03	1.90	0.62	2.03	1.14	1.75	0.66	2.14	1.04
	d_pNNI10	0.5446	0.4352	0.5446	1.00	0.01	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.01	1.00	0.00	1.00	0.01
	d_renyi2	0.8651	0.0973	0.8061	1.45	0.42	1.43	0.49	1.31	0.44	1.57	0.44	1.43	0.33	1.45	0.55
	d_renyi4	0.9849	0.1521	0.7198	1.28	0.43	1.28	0.46	1.18	0.45	1.39	0.42	1.26	0.35	1.30	0.52
	d_renyi025	0.2197	0.0458	0.8651	2.32	0.40	2.18	0.60	2.06	0.45	2.43	0.52	2.22	0.36	2.26	0.63
	d_Shannon	0.5087	0.0458	0.9849	1.70	0.41	1.64	0.52	1.51	0.44	1.82	0.45	1.66	0.31	1.67	0.58
	d_ULF	1.0000	0.4292	0.6058	1.12	0.85	2.07	3.77	1.03	0.86	2.30	3.96	1.50	1.68	1.76	3.59
	d_VLF	0.3408	0.2357	0.8427	1.80	1.18	2.62	5.22	1.46	1.19	3.10	5.46	1.55	0.86	2.84	5.22
	d_LF	0.5516	0.6073	0.8738	0.65	0.35	0.67	0.51	0.60	0.35	0.73	0.52	0.65	0.35	0.67	0.51
	d_HF	0.8427	0.1665	0.5254	0.18	0.12	0.22	0.20	0.21	0.12	0.20	0.20	0.18	0.14	0.22	0.18
	d_XHF	0.8738	0.2684	0.4749	0.21	0.13	0.26	0.23	0.23	0.14	0.24	0.24	0.20	0.15	0.26	0.22
	d_XF	0.9052	0.5532	0.6338	0.08	0.07	0.09	0.09	0.09	0.07	0.08	0.09	0.08	0.08	0.09	0.08

	Parameter	PWV<M / PWV>M	L_PWV<M / L_PWV>M	ABI>0.9 / ABI<0.9	PWV<M (N=16)		PWV>M (N=17)		L_PWV<M (N=16)		L_PWV>M (N=17)		ABI>0.9 (N=16)		ABI<0.9 (N=17)	
	M: Median				MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD	MW	STD
diastolische BPV	d_P	0.4749	0.3845	0.4998	3.76	2.21	5.59	7.23	3.30	2.16	6.33	7.49	3.87	2.43	5.50	7.20
	d_LF/HF	0.8427	0.1331	0.6058	4.89	4.63	4.28	2.65	3.60	2.44	5.58	4.42	5.31	4.62	3.93	2.52
	d_LF/P	0.5784	0.3845	0.6338	0.19	0.08	0.18	0.11	0.20	0.10	0.17	0.09	0.19	0.10	0.17	0.09
	d_HF/P	0.8118	0.0243	0.5516	0.07	0.06	0.06	0.05	0.09	0.06	0.04	0.03	0.06	0.04	0.07	0.06
	d_XHF/PX	1.0000	0.0690	0.6338	0.07	0.06	0.07	0.06	0.09	0.07	0.05	0.03	0.06	0.04	0.08	0.07
	d_VLF/P	0.4507	0.3428	0.8738	0.45	0.10	0.42	0.19	0.41	0.12	0.46	0.18	0.43	0.12	0.44	0.18
	d_ULF/P	0.8427	0.9056	0.9683	0.30	0.11	0.34	0.22	0.31	0.15	0.33	0.20	0.32	0.17	0.32	0.18
	d_(ULF+VLF+LF)/P	0.8118	0.0243	0.5516	0.93	0.06	0.94	0.05	0.92	0.06	0.96	0.03	0.94	0.04	0.93	0.06
	d_(ULF+VLF)/P	0.6338	0.0753	0.9052	0.75	0.10	0.76	0.13	0.72	0.12	0.79	0.10	0.75	0.13	0.76	0.12
	d_UVLF	0.4507	0.2859	0.4507	3.58	2.17	5.37	7.13	3.09	2.15	6.13	7.36	3.69	2.39	5.27	7.09
	d_LFN	0.8427	0.1331	0.6058	0.75	0.15	0.76	0.14	0.71	0.17	0.80	0.09	0.78	0.10	0.73	0.17
	d_HFN	0.8427	0.1331	0.6058	0.25	0.15	0.24	0.14	0.29	0.17	0.20	0.09	0.22	0.10	0.27	0.17
	d_FWShannon	0.8651	0.0116	0.5332	2.64	0.80	2.75	0.30	2.49	0.71	2.91	0.32	2.58	0.77	2.81	0.32
	d_Forword	0.1731	0.0234	0.1078	24.27	15.48	28.29	12.42	31.81	13.32	21.00	12.53	30.67	14.41	22.65	12.58
	d_wpsum02	0.6917	0.2582	0.1004	0.34	0.25	0.36	0.22	0.29	0.18	0.41	0.26	0.42	0.25	0.29	0.20
	d_wpsum13	0.7482	0.8505	0.2818	0.35	0.21	0.33	0.19	0.34	0.20	0.33	0.20	0.30	0.20	0.37	0.20
	d_wsdvar	0.7770	0.4510	0.1801	1.87	0.68	1.86	0.49	1.95	0.46	1.78	0.68	1.72	0.65	1.99	0.48
	d_plvar2	0.6369	0.0500	0.0858	0.44	0.24	0.44	0.27	0.36	0.23	0.52	0.25	0.50	0.23	0.38	0.26
	d_phvar2	0.9036	0.4808	0.8877	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00
	d_plvar5	0.1262	0.7919	0.8355	0.89	0.12	0.95	0.07	0.93	0.07	0.91	0.12	0.92	0.12	0.93	0.07
	d_plvar10	0.4389	0.2744	0.3955	0.98	0.02	0.98	0.02	0.98	0.02	0.98	0.02	0.99	0.02	0.98	0.02
	d_plvar20	0.8061	0.5718	0.1171	1.00	0.00	0.99	0.01	0.99	0.01	0.99	0.01	1.00	0.00	0.99	0.01
	d_FWRenyi025	0.3356	0.0215	0.0791	3.35	0.95	3.46	0.27	3.21	0.88	3.61	0.26	3.22	0.92	3.58	0.25
	d_FWRenyi4	0.8651	0.0648	0.7198	1.78	0.67	1.89	0.45	2.04	0.53	1.63	0.52	1.79	0.61	1.88	0.52

9.5 verwendete Analyseprogramme

Zur Messung, Datenaufbereitung und Auswertung wurden folgende Computerprogramme verwendet:

Programm	Funktion	Hersteller
Poly5-Software	Simultane Aufzeichnung und Visualisierung von EKG, Blutdruckkurve und Atemkurve während der Messung	Twente Medical Systems
calc_tacho	R-Potential-Detektion aus dem EKG	AG Voss
edit_tacho	Editierung der Datensätze - Erkennung und Korrektur von falsch erkannten Potentialen	AG Voss
Ascii_Batch	Formatänderung der Dateien	AG Voss
ES_Erkennung	Erkennung und Korrektur von Extrasystolen, Synchronisation der verschiedenen Datensätze	AG Voss
KI_Erkennung	Detektion und Korrektur von Kalibrierungsimpulsen des Blutdrucks	AG Voss
SPSS 12.0	Statistik	SPSS Inc., Illinois, USA

10 Lebenslauf

persönliche Angaben:

§ Geburtsdatum: 09.04.1982
§ Geburtsort: Hildburghausen
§ Staatsangehörigkeit: Deutsch
§ Familienstand: ledig
§ Eltern: Dipl. Med. Renate Roth
Fachärztin für Allgemeinmedizin

Dipl. Ing. Günther Roth
Maschinenbauingenieur

Schule:

1988 – 1992 Polytechnische Oberschule „Artur Becker“ Eisfeld
1992 – 2000 Gymnasium Georgianum Hildburghausen
(Mathematisch- Naturwissenschaftlicher Zweig)
2000 Abitur

Zivildienst:

2000 – 2001 Henneberg Kliniken – Krankenhaus Eisfeld
Pflegerische Tätigkeit auf der Internistischen Station

Studium:

Oktober 2001 Beginn des Studiums an der Friedrich Schiller Universität Jena
August 2003 Physikum
Mai 2004 Beginn der Doktorarbeit
August 2006 Beginn des Praktischen Jahres

Famulaturen und PJ Tertiale

2. – 3. 2004 Kardiologie – Universitätsklinikum der FSU Jena
2 – 3. 2005 Unfallchirurgie – Notaufnahme des Universitätsklinikums der FSU Jena

- 7 – 8. 2005 Gastroenterologie – Henneberg Kliniken Hildburghausen
- 8 – 9. 2005 Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin Donner/Neidnicht Hildburghausen
- 2 – 3. 2006 Visceralchirurgie – Henneberg Kliniken Hildburghausen
- 8 – 12. 2006 PJ Gastroenterologie Universitätsklinikum der FSU Jena
- 12 – 3. 2007 PJ Anästhesie und Intensivmedizin Universitätsklinikum der FSU Jena
- 3 – 7. 2007 PJ Unfallchirurgie Universitätsklinikum der FSU Jena

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dipl. Ing. (FH) Sandra Trübner, Prof. Dr.-Ing. Andreas Voss, Dr. med. Matthias Görnig, PD Dr. med. Uwe Leder,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers